

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-145778

(43)Date of publication of application : 22.05.2002

(51)Int.Cl.

A61K 31/505  
A61K 31/506  
A61P 3/04  
A61P 3/10  
A61P 9/00  
A61P 9/04  
A61P 9/10  
A61P 9/12  
A61P 11/06  
A61P 13/00  
A61P 13/12  
A61P 25/16  
A61P 25/24  
A61P 25/28  
A61P 25/30  
A61P 43/00  
C07D239/42  
C07D403/06  
C07D403/12  
C07D405/12

(21)Application number : 2001-259683

(71)Applicant : TAKEDA CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 29.08.2001

(72)Inventor : FUKUMOTO MASAJI  
WATANABE TOSHIFUMI  
IKEDA SHOTA

(30)Priority

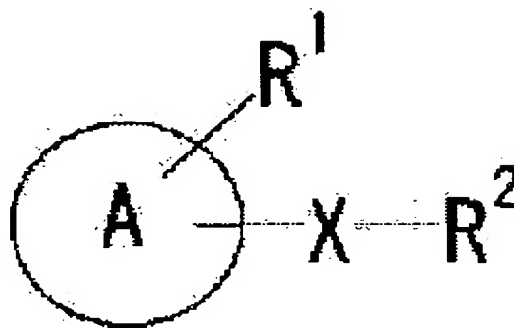
Priority number : 2000264499 Priority date : 29.08.2000 Priority country : JP

(54) GRK INHIBITOR

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new GRK inhibitor useful as a prophylactic or a therapeutic agent for cardiac insufficiency, etc.

SOLUTION: This GRK inhibitor comprises a compound represented by the formula (I) [A denotes a nitrogen-containing heterocyclic ring which may further be substituted; R1 and R2 denote each amino group which may respectively be substituted; X denotes a spacer in which the number of atoms constituting the straight-chain part is 1-4; and R1 may be bound to R2 or/and X to form a ring], or its salt or a prodrug thereof.



---

**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-145778

(P2002-145778A)

(43) 公開日 平成14年5月22日 (2002.5.22)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テームコード* (参考)
A 6 1 K 31/505		A 6 1 K 31/505	4 C 0 6 3
	31/506		4 C 0 8 6
A 6 1 P 3/04		A 6 1 P 3/04	
	3/10		
	9/00		
審査請求 未請求 請求項の数65 O L (全 132 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2001-259683 (P2001-259683)

(22) 出願日 平成13年8月29日 (2001.8.29)

(31) 優先権主張番号 特願2000-264499 (P2000-264499)

(32) 優先日 平成12年8月29日 (2000.8.29)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72) 発明者 福本 正司

兵庫県神戸市西区竹の台5丁目12番地の2

(72) 発明者 渡邊 敏文

大阪府河内長野市南貴望ヶ丘17番3号

(72) 発明者 池田 正太

大阪府池田市旭丘2丁目12番37号

(74) 代理人 100062144

弁理士 青山 稔 (外2名)

最終頁に続く

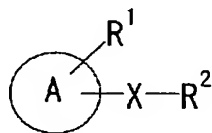
(54) 【発明の名称】 G R K 阻害剤

(57) 【要約】

【課題】 心不全などの予防・治療剤として有用な新規 G R K 阻害剤を提供する。

【解決手段】 式 (1)

【化 1】

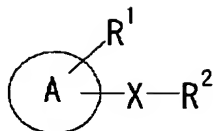


〔式中、環Aはさらに置換されていてもよい含窒素複素環を示し、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ置換されていてもよいアミノ基を示し、Xは直鎖部分を構成する原子の数が1~4のスペーサーを示し、R<sup>1</sup>はR<sup>2</sup>または/およびXと結合して環を形成していてもよい。〕で表される化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグを含むG R K 阻害剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(1)

【化1】



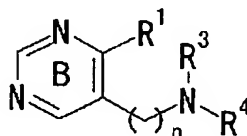
〔式中、環Aはさらに置換されていてもよい含窒素複素環を示し、 $R^1$  および  $R^2$  はそれぞれ置換されていてもよいアミノ基を示し、Xは直鎖部分を構成する原子の数が1～4のスペーサーを示し、 $R^1$  は  $R^2$  または／およびXと結合して環を形成していてもよい。〕で表される化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグを含有するGRK阻害剤。

【請求項2】  $R^1$  および  $R^2$  がそれぞれ置換されていてもよいアミノ基であり、Xが直鎖部分を構成する原子の数が1～4のスペーサーである請求項1記載の剤。

【請求項3】 含窒素複素環がピリミジンまたはピリジンである請求項1記載の剤。

【請求項4】 式(1)で表される化合物が式(1')

【化2】



〔式中、環Bはさらに置換されていてもよいピリミジン環を示し、 $R^1$  は置換されていてもよいアミノ基を示し、 $R^1$  は  $R^3$  または  $R^4$  と結合して環を形成していてもよく、 $R^3$  は水素原子または置換されていてもよいアシル基を示し、 $R^4$  は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示し、 $R^3$  および  $R^4$  は結合して環状アミノ基を形成していてもよく、nは1～4の整数を示す。〕で表される化合物である請求項1記載の剤。

【請求項5】  $R^4$  が置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい環状の炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基である請求項4記載の剤。

【請求項6】  $R^4$  が置換されていてもよいアルキル基である請求項4記載の剤。

【請求項7】  $R^4$  が置換されていてもよいアリール基である請求項4記載の剤。

【請求項8】  $R^4$  が置換されていてもよいアシル基である請求項4記載の剤。

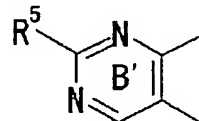
【請求項9】  $R^4$  が式  $-(C=O)-R$ 、 $-(C=O)NRR'$ 、 $-SO_2-R$ 、 $-SO_2-NRR'$  または  $-(C=O)O-R$  [Rは置換されていてもよい環状の炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R'$  は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、Rおよび  $R'$  は互いに結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成していてもよい。〕で表される基である請求項4記載の剤。

し、 $R'$  は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、Rおよび  $R'$  は互いに結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成していてもよい。〕で表される基である請求項4記載の剤。

【請求項10】 nが1である請求項4記載の剤。

【請求項11】 環Bが式

【化3】



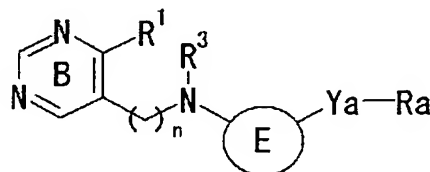
〔式中、 $R^5$  は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい複素環基を示し、環B'はさらに置換基を有していてもよいピリミジン環を示す。〕で表される構造を示す請求項4記載の剤。

【請求項12】  $R^5$  が置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアリール基である請求項11記載の剤。

【請求項13】  $R^1$  がアミノである請求項4記載の剤。

【請求項14】 式(1)で表される化合物が式(1a)

【化4】

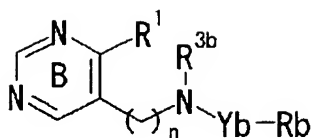


〔式中、環Bはさらに置換されていてもよいピリミジン環を示し、 $R^1$  は置換されていてもよいアミノ基を示し、 $R^1$  は  $R^3$  と結合して環を形成していてもよく、 $R^3$  は水素原子または置換されていてもよいアシル基を示し、Eは置換されていてもよい2価の環状炭化水素基または置換されていてもよい2価の複素環基を示し、Yaは-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-S-S-、-CO-NH-、-CO-O-またはC<sub>1-4</sub>アルキレンを示し、Raは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、nは1～4の整数を示す。〕で表される化合物である請求項1記載の剤。

【請求項15】 式(1)で表される化合物が式(1b)

【化5】

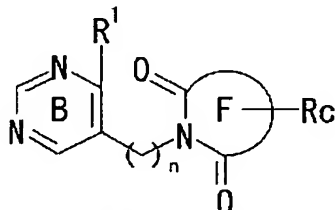




〔式中、環Bはさらに置換されていてもよいピリミジン環を示し、R<sup>1</sup>は置換されていてもよいアミノ基を示し、R<sup>1</sup>はR<sup>3b</sup>と結合して環を形成していてもよく、R<sup>3b</sup>は置換されていてもよいアシル基を示し、Ybは結合手または置換されていてもよいアルキレンを示し、Rbは置換されていてもよい環状炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、nは1～4の整数を示す。〕で表される化合物である請求項1記載の剤。

【請求項16】 式(I)で表される化合物が式(Ic)

【化6】



〔式中、環Bはさらに置換されていてもよいピリミジン環を示し、R<sup>1</sup>は置換されていてもよいアミノ基を示し、Fはさらに置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、Rcは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアシル基を示し、nは1～4の整数を示す。〕で表される化合物である請求項1記載の剤。

【請求項17】 心不全の予防・治療剤である請求項1記載の剤。

【請求項18】 請求項1記載の化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるGRK阻害方法。

【請求項19】 請求項1記載の化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における心不全の予防治

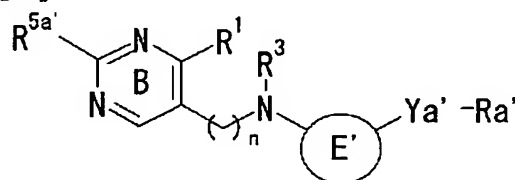
療方法。

【請求項20】 GRK阻害剤の製造のための請求項1記載の化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグの使用。

【請求項21】 心不全の予防治療剤の製造のための請求項1記載の化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグの使用。

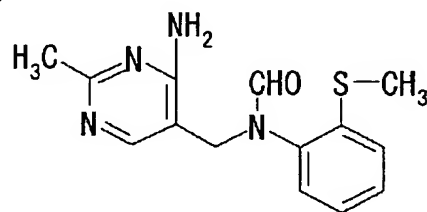
【請求項22】 式(Ia')

【化7】

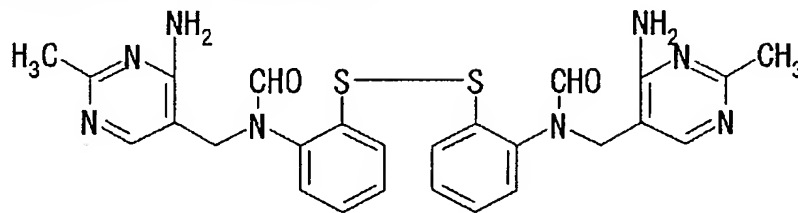


〔式中、環Bはさらに置換されていてもよいピリミジン環を示し、R<sup>1</sup>は置換されていてもよいアミノ基を示し、R<sup>1</sup>はR<sup>3</sup>と結合して環を形成していてもよく、R<sup>3</sup>は水素原子または置換されていてもよいアシル基を示し、E'は置換されていてもよい2価の環状炭化水素基を示し、Ya'は-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-S-S-または-CO-NH-を示し、Ra'は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、R<sup>5a'</sup>は水素原子、低級アルキル基または1～2個の低級アルキルで置換されていてもよいアミノ基を示し、nは1～4の整数を示す。但し、Ya'が-O-のとき、Ra'はエチルでない。〕で表される化合物(但し、

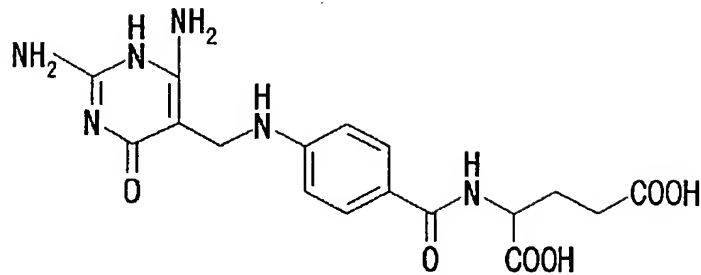
【化8】



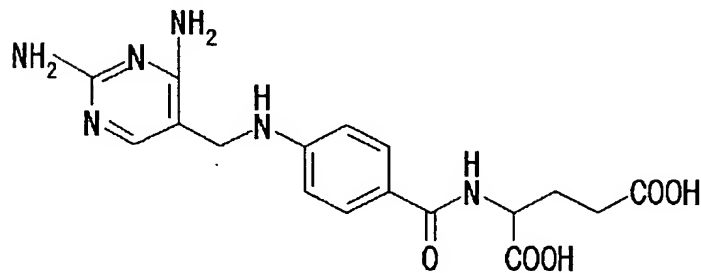
【化9】



【化10】

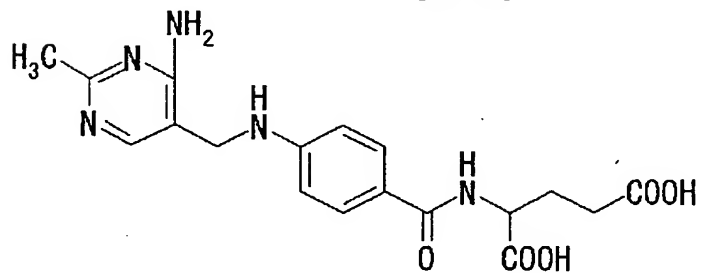


【化 1 1】



【化 1 2】

および



を除く) またはその塩。

【請求項 23】 請求項 22 記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

【請求項 24】 請求項 22 記載の化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【請求項 25】 R<sup>3</sup> が水素である請求項 22 記載の化合物。

【請求項 26】 E' が置換されていてもよい 2 価の芳香族炭化水素基である請求項 22 記載の化合物。

【請求項 27】 E' が置換されていてもよいフェニルである請求項 22 記載の化合物。

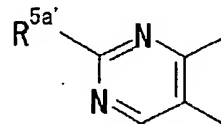
【請求項 28】 Y<sup>a'</sup> が -O-、-S-、-SO- または -SO<sub>2</sub>- である請求項 22 記載の化合物。【請求項 29】 Y<sup>a'</sup> が -O- または -S- である請求項 22 記載の化合物。【請求項 30】 R<sup>a'</sup> が置換されていてもよい環状炭化水素基または置換されていてもよい複素環基である請求項 22 記載の化合物。【請求項 31】 R<sup>a'</sup> が置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基である請求項 22 記載の化合物。【請求項 32】 R<sup>a'</sup> が置換されていてもよいフェニルである請求項 22 記載の化合物。【請求項 33】 R<sup>1</sup> がアミノである請求項 22 記載の

化合物。

【請求項 34】 n が 1 である請求項 22 記載の化合物。

【請求項 35】 環 B が式

【化 1 3】

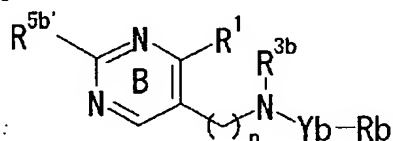
【式中、R<sup>5a'</sup> は前記と同意義を示す。】で表される構造を示す請求項 22 記載の化合物。【請求項 36】 R<sup>5a'</sup> が低級アルキル基である請求項 35 記載の化合物。

【請求項 37】 (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル [2-(プロピルジスルファニル) フェニル] ホルムアミド、N-[ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル ] -N-[2-(フェニルスルファニル) フェニル] アミン、N-[ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル ] -N-[2-(4-プロモフェニルスルファニル) フェニル] アミン、N-[ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル ] -N-[2-[ (2-メトキシフェニル) スルファニル] フェニル] アミン、N-[ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル ] -N-

[2-(4-メトキシフェノキシ)フェニル]アミン、  
N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-[(4-メトキシフェニル)スルファニル]フェニル]アミン、N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-[(2-ニトロフェニル)スルファニル]フェニル]アミン、N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-[(3-メトキシフェニル)スルファニル]フェニル]アミン、2-[[[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]アミノ]-N-(2,2-ジフェニルエチル)安息香酸アミド、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル(2-ベンジルスルファニルメチルスルファニルフェニル)ホルムアミドまたはその塩もしくはそのプロドラッグ。

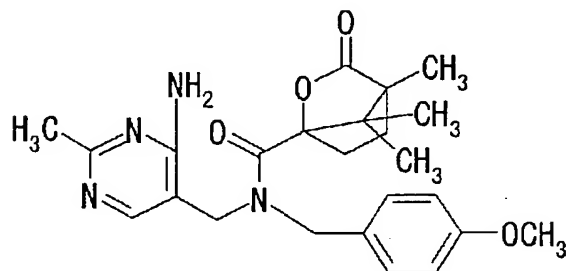
【請求項 38】 式 (1b')

【化 14】



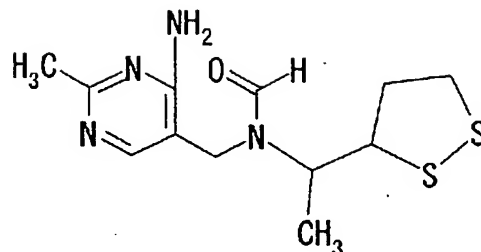
〔式中、環Bはさらに置換されていてもよいピリミジン環を示し、R<sup>1</sup>は置換されていてもよいアミノ基を示し、R<sup>1</sup>はR<sup>3b</sup>と結合して環を形成していてもよく、R<sup>3b</sup>は置換されていてもよいアシル基を示し、Ybは結合手または置換されていてもよいアルキレンを示し、Rbは置換されていてもよい環状炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、R<sup>5b'</sup>は水素原子、低級アルキル基または1~2個の低級アルキルで置換されていてもよいアミノ基を示し、nは1~4の整数を示す。〕で表される化合物（但し、

【化 15】



および

【化 16】



を除く) またはその塩。

【請求項 39】 請求項 38 記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

【請求項 40】 請求項 38 記載の化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【請求項 41】 R<sup>3b</sup>が式-(C=O)-R'〔R'は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。〕で表される基である請求項 38 記載の化合物。

【請求項 42】 R'が置換されていてもよい炭化水素基である請求項 41 記載の化合物。

【請求項 43】 R'が置換されていてもよい環状炭化水素基である請求項 41 記載の化合物。

【請求項 44】 R'が置換されていてもよい芳香族炭化水素基である請求項 41 記載の化合物。

【請求項 45】 R'が置換されていてもよいフェニルである請求項 41 記載の化合物。

【請求項 46】 Ybが置換されていてもよいC<sub>1</sub>-4アルキレンである請求項 38 記載の化合物。

【請求項 47】 Ybがメチレンである請求項 38 記載の化合物。

【請求項 48】 Rbが置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基である請求項 38 記載の化合物。

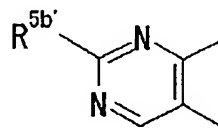
【請求項 49】 Rbが置換されていてもよいフェニル基である請求項 38 記載の化合物。

【請求項 50】 R<sup>1</sup>がアミノである請求項 38 記載の化合物。

【請求項 51】 nが1である請求項 38 記載の化合物。

【請求項 52】 環Bが式

【化 17】



〔式中、R<sup>5b'</sup>は前記と同意義を示す。〕で表される構造を示す請求項 38 記載の化合物。

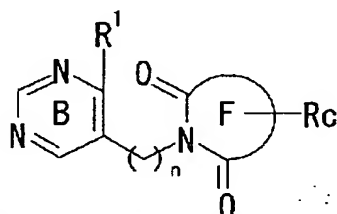
【請求項 53】 R<sup>5b'</sup>が低級アルキル基である請求項 52 記載の化合物。

【請求項 54】 N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N'-ベンズヒドリル-N

ーベンジルテレフタルアミド、N-〔(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル〕-N-ベンジル-N'-〔(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)テレフタルアミド、N-〔(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル〕-N-ベンジル-4-〔(3, 5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル〕ベンズアミド、N-〔(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル〕-N-ベンジル-6-〔(3, 5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ヘキサナミド、4-〔(アリルオキシ)メチル〕-N-〔(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル〕-N-ベンジル-ベンズアミドまたはその塩もしくはそのプロドラッグ。

【請求項55】 式(1c)

【化18】



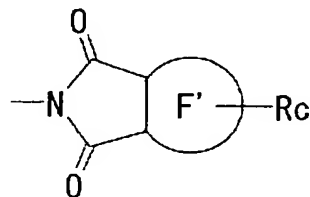
〔式中、環Bはさらに置換されていてもよいピリミジン環を示し、R¹は置換されていてもよいアミノ基を示し、Fはさらに置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、R\_Cは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアシル基を示し、nは1～4の整数を示す。〕で表される化合物またはその塩。〕

【請求項56】 請求項55記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

【請求項57】 請求項55記載の化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【請求項58】 Fが式

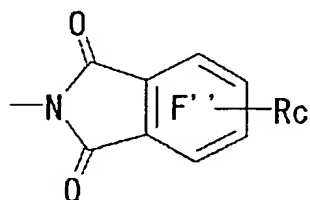
【化19】



〔式中、F'はさらに置換されていてもよい5～8員環を示し、R\_Cは請求項55記載と同意義を示す。〕で表される基である請求項55記載の化合物。

【請求項59】 Fが式

【化20】



〔式中、F'はさらに置換されていてもよいベンゼン環を示し、R\_Cは請求項55記載と同意義を示す。〕で表される基である請求項55記載の化合物。

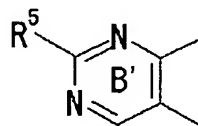
【請求項60】 R\_Cがー(C=O)NRR'〔Rは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、R'は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、RおよびR'は互いに結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成してもよい。〕で表される基である請求項55記載の化合物。

【請求項61】 R¹がアミノである請求項55記載の化合物。

【請求項62】 nが1である請求項55記載の化合物。

【請求項63】 環Bが式

【化21】



〔式中、R⁵は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、環B'はさらに置換基を有していてもよいピリミジン環を示す。〕で表される構造を示す請求項55記載の化合物。

【請求項64】 R⁵が置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアリール基である請求項63記載の化合物。

【請求項65】 2-〔(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル〕-N, N-ジベンジル-1, 3-ジオキソ-5-イソインドリンカルボキサミド、2-〔(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル〕-N-(2, 2-ジフェニルエチル)-1, 3-ジオキソ-5-イソインドリンカルボキシアミド、2-〔(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル〕-N-(3, 3-ジフェニルプロピル)-1, 3-ジオキソ-5-イソインドリンカルボキシアミドまたはその塩もしくはそのプロドラッグ。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、心不全などの予防・治療剤として有用な新規GRK阻害剤に関する。

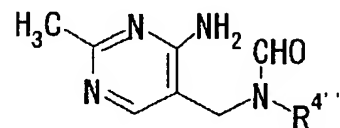
【0002】

【従来の技術】アドレナリン受容体、アセチルコリン受容体、オピオイド受容体などに代表されるG蛋白共役型受容体は、生理機能の維持に最も重要な受容体であり、これらの受容体の機能低下は、正常な細胞応答・臓器機能の異常を招く。G protein-coupled receptor kinase (G蛋白共役型受容体リン酸化酵素、GRK)は、アゴニスト

によって活性化された G 蛋白共役型受容体をリン酸化する酵素であり、GRKによってリン酸化された受容体はアゴニストに対する反応性が減弱する（脱感作）。この GRK が種々の疾患において病態悪化因子として働いていることを示唆する多くの成績が報告されている。動物実験レベルでは、遺伝子改変手法を用いて GRK の働きを阻害することで、心不全や動脈硬化などの病態が予防・治療されるという成績が多数報告されている（レフコビツ、ネイチャーバイオテクノロジー、14巻、283-286頁；コークら、トレンズインカルディオバスキュラーメディシン、9巻、77-81頁；デービスら、アーテリオスクレローシスアンドトロンボシスバスキュラーバイオロジー、18巻、1275-1280頁；など）。また、病態モデル動物やヒト高血圧患者および心不全患者において GRK2 の増加が報告されている（アングレーら、サーキュレーション、87巻、454-463頁など）。以上より、GRK 阻害剤は、特に心不全・高血圧・動脈硬化などの循環器系疾患の予防・治療剤として開発されることが期待できるが、GRK 阻害作用を有するピリミジン誘導体に関する報告は未だなされていない。一方、ピリミジン誘導体としては、例えば、カトリツキー (Katritzky, A. R)、“コンプリヘンシブ ヘテロサイクリック ケミストリー” (COMPREHENS

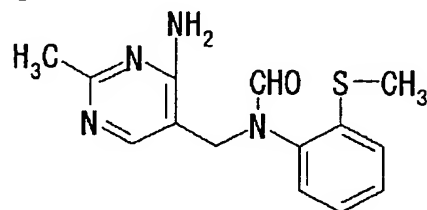
IVE HETEROCYCLIC CHEMISTRY) パーガモンプレス (PERGAMON PRESS)、1984年、第3巻、57-156頁などに抗菌剤、抗ガン剤などとして有用な化合物が開示されている。また、USP 3, 016, 380 には、ビタミン B<sub>1</sub> 作用物質として有用な

【化22】

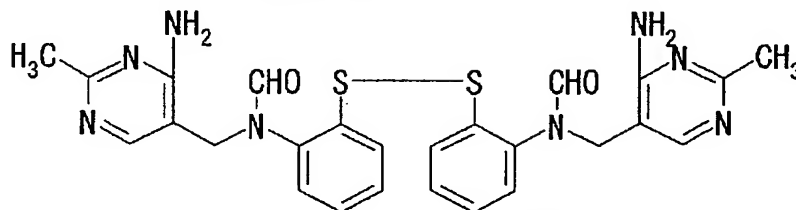


(R<sup>4''</sup> は置換されていてもよいアルキル基を示す) が開示され、薬学雑誌、1972年、第92巻、27-31頁には、チアミン関連化合物として有用な

【化23】



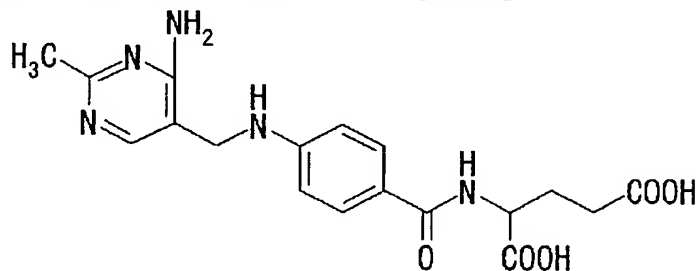
【化24】



が開示され、ロシアン ファーマコロジー アンド トキシコロジー インコーポレーティング ニュードラッグ スクリーニングレポート (Khim. Farm. Zh.)、1969

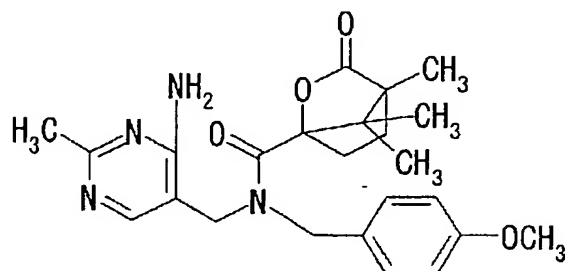
年、第3巻、27-30頁には、葉酸のピリミジン類似体として、

【化25】



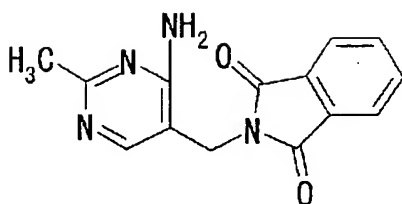
が開示され、バイオオーガニック ケミストリー (Bioorganic Chem.)、1995年、第23巻、512-518頁には、チアミナーゼの反応機構の検討に有用な

【化26】



が開示され、特公昭33-5422には、

【化27】



開示されているが、これらの化合物も含めて、ピリミジン誘導体がGRK阻害作用を有することについては、全く報告されていない。

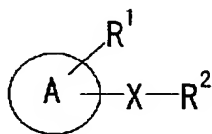
【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、GRK阻害作用に基づいて、心不全などの予防・治療剤として有用な薬剤を提供するものである。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、GRK阻害作用を有する化合物につき鋭意検討した結果、下記式(1)で表される化合物またはその塩(以下、化合物(1)と称することがある)、またはそれらのプロドラッグが、優れたGRK阻害作用を示すことを見出し、これに基づいて本発明を完成した。すなわち、本発明は、(1)式(1)

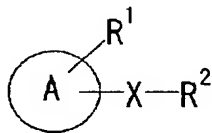
【化28】



〔式中、環Aはさらに置換されていてもよい含窒素複素環を示し、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ置換されていてもよいアミノ基を示し、Xは直鎖部分を構成する原子の数が1~4のスペーサーを示し、R<sup>1</sup>はR<sup>2</sup>または／およびXと結合して環を形成していてもよい。〕で表される化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグを含有するGRK阻害剤；

(1-1)式

【化29】

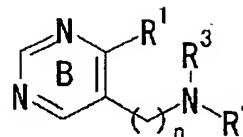


〔式中、環Aはさらに置換されていてもよい含窒素複素環を示し、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ置換されていてもよいアミノ基を示し、Xは直鎖部分を構成する原子の数が1~4のスペーサーを示す。〕で表される化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグを含有するGRK阻害剤；

(1-2) 含窒素複素環がピリミジンまたはピリジンである前記(1)または(2)記載の剤；

(2)式(1')

【化30】



〔式中、環Bはさらに置換されていてもよいピリミジン環を示し、R<sup>1</sup>は置換されていてもよいアミノ基を示し、R<sup>1</sup>はR<sup>3</sup>またはR<sup>4</sup>と結合して環を形成していてもよく、R<sup>3</sup>は水素原子または置換されていてもよいアシル基を示し、R<sup>4</sup>は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示し、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は結合して環状アミノ基を形成していてもよく、nは1~4の整数を示す。〕で表される化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグを含有するGRK阻害剤；

(3) R<sup>4</sup>が置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい環状の炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基である前記(2)記載の剤；

(4) R<sup>4</sup>が置換されていてもよいアルキル基である前記(2)記載の剤；

(5) R<sup>4</sup>が置換されていてもよいアリール基である前記(2)記載の剤；

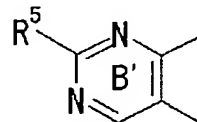
(6) R<sup>4</sup>が置換されていてもよいアシル基である前記(2)記載の剤；

(7) R<sup>4</sup>が式—(C=O)—R、—(C=O)NR', —SO<sub>2</sub>—R、—SO<sub>2</sub>—NRR'または—(C=O)O—R〔Rは置換されていてもよい環状の炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、R'は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、RおよびR'は互いに結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成していてもよい。〕で表される基である前記(2)記載の剤；

(8) nが1である前記(2)記載の剤；

(9) 環Bが式

【化31】

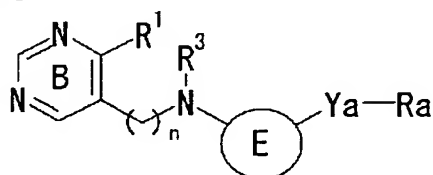


〔式中、R<sup>5</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい複素環基を示し、環B'はさらに置換基を有していてもよいピリミジン環を示す。〕で表される構造を示す前記(2)記載の剤；

(10) R<sup>5</sup>が置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアリール基である前記(9)記載の剤；

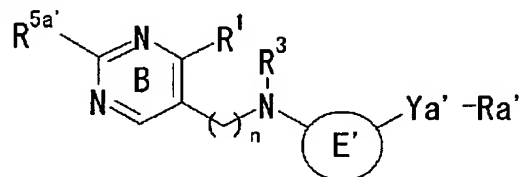
- (11) R<sup>5</sup>がメチルである前記(9)記載の剤；  
 (12) R<sup>1</sup>がアミノである前記(2)記載の剤；(13) 式(I')で表される化合物が式(Ia)

## 【化32】



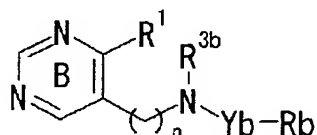
〔式中、環Bはさらに置換されていてもよいピリミジン環を示し、R<sup>1</sup>は置換されていてもよいアミノ基を示し、R<sup>1</sup>はR<sup>3</sup>と結合して環を形成していてもよく、R<sup>3</sup>は水素原子または置換されていてもよいアシル基を示し、Eは置換されていてもよい2価の環状炭化水素基または置換されていてもよい2価の複素環基を示し、Yaは-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-S-S-、-CO-NH-、-CO-O-またはC<sub>1</sub>-4アルキレンを示し、Raは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、nは1~4の整数を示す。〕で表される化合物〔好ましくは、式(Ia')〕

## 【化33】



〔式中、環Bはさらに置換されていてもよいピリミジン環を示し、R<sup>1</sup>は置換されていてもよいアミノ基を示し、R<sup>1</sup>はR<sup>3</sup>と結合して環を形成していてもよく、R<sup>3</sup>は水素原子または置換されていてもよいアシル基を示し、E'は置換されていてもよい2価の環状炭化水素基を示し、Ya'は-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-S-S-または-CO-NH-を示し、Ra'は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、R<sup>5a'</sup>は水素原子、低級アルキル基または1~2個の低級アルキルで置換されていてもよいアミノ基を示し、nは1~4の整数を示す。〕で表される化合物〕である前記(2)記載の剤；  
 (14) 式(I')で表される化合物が式(Ib)

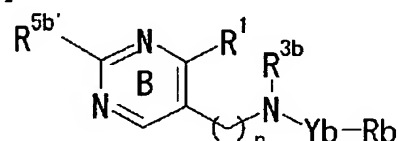
## 【化34】



〔式中、環Bはさらに置換されていてもよいピリミジン環を示し、R<sup>1</sup>は置換されていてもよいアミノ基を示し、

し、R<sup>1</sup>はR<sup>3b</sup>と結合して環を形成していてもよく、R<sup>3b</sup>は置換されていてもよいアシル基を示し、Ybは結合手または置換されていてもよいアルキレンを示し、Rbは置換されていてもよい環状炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、nは1~4の整数を示す。〕で表される化合物〔好ましくは、式(Ib')〕

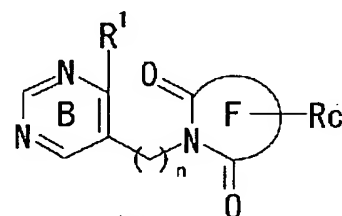
## 【化35】



〔式中、環Bはさらに置換されていてもよいピリミジン環を示し、R<sup>1</sup>は置換されていてもよいアミノ基を示し、R<sup>1</sup>はR<sup>3b</sup>と結合して環を形成していてもよく、R<sup>3b</sup>は置換されていてもよいアシル基を示し、Ybは結合手または置換されていてもよいアルキレンを示し、Rbは置換されていてもよい環状炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、R<sup>5b'</sup>は水素原子、低級アルキル基または1~2個の低級アルキルで置換されていてもよいアミノ基を示し、nは1~4の整数を示す。〕で表される化合物〕である前記(2)記載の剤；

- (15) 式(I')で表される化合物が式(Ic)

## 【化36】



〔式中、環Bはさらに置換されていてもよいピリミジン環を示し、R<sup>1</sup>は置換されていてもよいアミノ基を示し、Fはさらに置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、Rcは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアシル基を示し、nは1~4の整数を示す。〕で表される化合物である前記(2)記載の剤；

- (16) 心不全の予防・治療剤である前記(1)または(2)記載の剤；

(17) 前記(1)または(2)記載の化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるGRK阻害方法；

(18) 前記(1)または(2)記載の化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における心不全の予防治療方法；

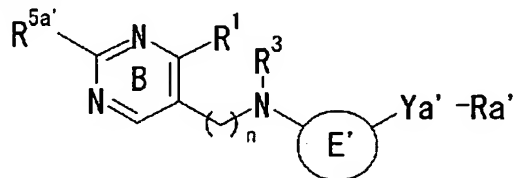
- (19) GRK阻害剤の製造のための前記(1)または(2)記載の化合物またはその塩、またはそれらのプロ

ドラッグの使用；

(20) 心不全の予防治療剤の製造のための前記(1)  
または(2)記載の化合物またはその塩、またはそれら  
のプロドラッグの使用；

(21) 式(1a')

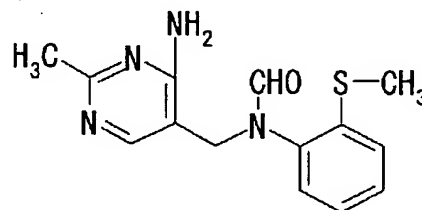
【化37】



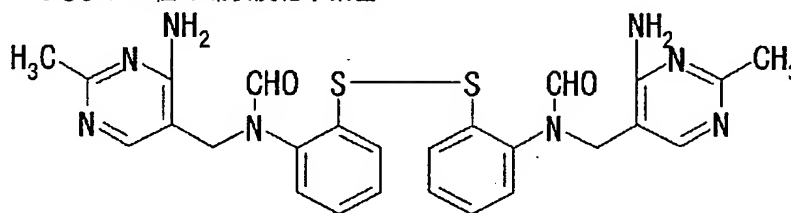
〔式中、環Bはさらに置換されていてもよいピリミジン  
環を示し、R<sup>1</sup>は置換されていてもよいアミノ基を示  
し、R<sup>1</sup>はR<sup>3</sup>と結合して環を形成していてもよく、R<sup>3</sup>  
は水素原子または置換されていてもよいアシル基を示  
し、E'は置換されていてもよい2価の環状炭化水素基

を示し、Ya'は-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、  
-S-S-または-CO-NH-を示し、Ra'  
は置換されていてもよい炭化水素基または置換され  
ていてもよい複素環基を示し、R<sup>5a'</sup>は水素原子、低  
級アルキル基または1~2個の低級アルキルで置換され  
ていてもよいアミノ基を示し、nは1~4の整数を示  
す。但し、Ya'が-O-のとき、Ra'はエチルでな  
い。〕で表される化合物(但し、

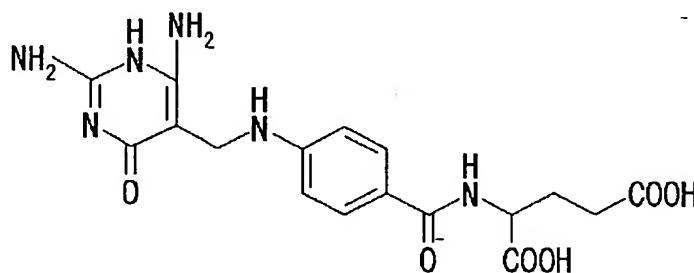
【化38】



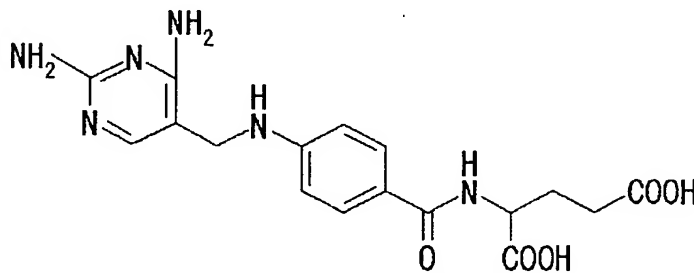
【化39】



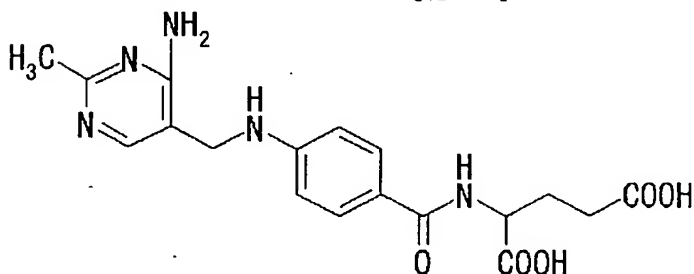
【化40】



【化41】



【化42】



および



を除く) またはその塩;

(22) 前記(21)記載の化合物またはその塩のプロドラッグ;

(22a) 前記(21)記載の化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬[好ましくは、GRK阻害剤];

(23) R<sup>3</sup>が水素である前記(21)記載の化合物;

(24) E' が置換されていてもよい2価の芳香族炭化水素基である前記(21)記載の化合物;

(25) E' が置換されていてもよいフェニレンである前記(21)記載の化合物;

(26) Y a' が-O-、-S-、-SO-または-SO<sub>2</sub>-である前記(21)記載の化合物;

(27) Y a' が-O-または-S-である前記(21)記載の化合物;

(28) R a' が置換されていてもよい環状炭化水素基または置換されていてもよい複素環基である前記(21)記載の化合物;

(29) R a' が置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基である前記(21)記載の化合物;

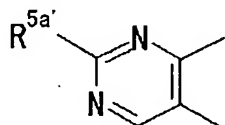
(30) R a' が置換されていてもよいフェニルである前記(21)記載の化合物;

(31) R<sup>1</sup>がアミノである前記(21)記載の化合物;

(32) nが1である前記(21)記載の化合物;

(33) 環Bが式

【化43】



〔式中、R<sup>5a'</sup>は前記と同意義を示す。〕で表される構造を示す前記(21)記載の化合物;

(34) R<sup>5a'</sup>が低級アルキル基である前記(33)記載の化合物;

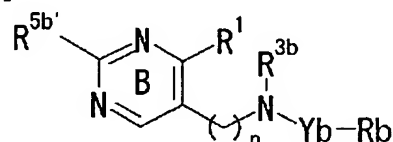
(35) R<sup>5a'</sup>がメチルである前記(33)記載の化合物;

(36) (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-(プロピルジスルファニル)フェニル]ホルムアミド、N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-(フェニルスルファニル)フェニル]アミン、N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-(4-ブロモフェニルスルファニル)フェニル]アミン、N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-[(2-メトキシフェニル)スルファニル]フェニル]アミン、N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-(4-メトキシフェノキシ)フェニル]アミン、N-

[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-[(4-メトキシフェニル)スルファニル]フェニル]アミン、N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-[(2-ニトロフェニル)スルファニル]フェニル]アミン、N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-[(3-メトキシフェニル)スルファニル]フェニル]アミン、2-[[[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]アミノ]-N-(2,2-ジフェニルエチル)安息香酸アミド、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル(2-ベンジルスルファニルメチルスルファニルフェニル)ホルムアミドまたはその塩もしくはそのプロドラッグ;

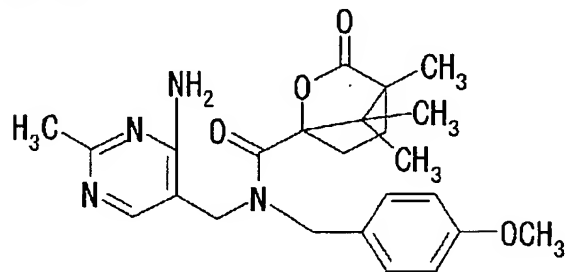
(37) 式(1b')

【化44】



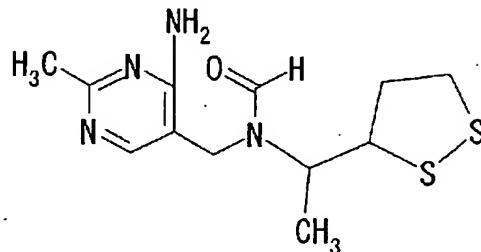
〔式中、環Bはさらに置換されていてもよいピリミジン環を示し、R<sup>1</sup>は置換されていてもよいアミノ基を示し、R<sup>1</sup>はR<sup>3b</sup>と結合して環を形成していてもよく、R<sup>3b</sup>は置換されていてもよいアシル基を示し、Ybは結合手または置換されていてもよいアルキレンを示し、Rbは置換されていてもよい環状炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、R<sup>5b'</sup>は水素原子、低級アルキル基または1~2個の低級アルキルで置換されていてもよいアミノ基を示し、nは1~4の整数を示す。〕で表される化合物(但し、

【化45】



および

【化46】



を除く) またはその塩;

(38) 前記(37)記載の化合物またはその塩のプロドラッグ;

(38a) 前記(37)記載の化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬[好ましくは、GRK阻害剤];

(39)  $R^{3b}$  が式  $-(C=O)-R'$  [ $R'$  は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。] で表される基である前記(37)記載の化合物;

(40)  $R'$  が置換されていてもよい炭化水素基である前記(39)記載の化合物;

(41)  $R'$  が置換されていてもよい環状炭化水素基である前記(39)記載の化合物;

(42)  $R'$  が置換されていてもよい芳香族炭化水素基である前記(39)記載の化合物;

(43)  $R'$  が置換されていてもよいフェニルである前記(39)記載の化合物;

(44)  $Y^b$  が置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキレンである前記(37)記載の化合物;

(45)  $Y^b$  がメチレンである前記(37)記載の化合物;

(46)  $R^b$  が置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基である前記(37)記載の化合物;

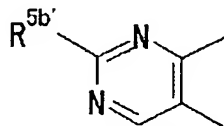
(47)  $R^b$  が置換されていてもよいフェニル基である前記(37)記載の化合物;

(48)  $R^1$  がアミノである前記(37)記載の化合物;

(49)  $n$  が1である前記(37)記載の化合物;

(50) 環Bが式

【化47】



〔式中、 $R^{5b'}$  は前記と同意義を示す。〕で表される構造を示す前記(37)記載の化合物;

(51)  $R^{5b'}$  が低級アルキル基である前記(50)記載の化合物;

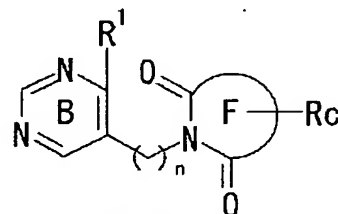
(52)  $R^{5b'}$  がメチルである前記(50)記載の化合物;

(53)  $N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N'-ベンズヒドリル-N-ベンジレテレフタルアミド$ 、 $N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)テレフタルアミド$ 、 $N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンズアミド$ 、 $N-[(4-アミノ-2-$

メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-6-(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ヘキサンアミド、4-[(アリルオキシ)メチル]-N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-ベンズアミドまたはその塩もしくはそのプロドラッグ;

(54) 式(Ic)

【化48】



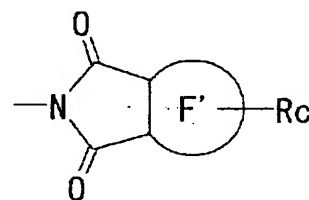
〔式中、環Bはさらに置換されていてもよいピリミジン環を示し、 $R^1$  は置換されていてもよいアミノ基を示し、Fはさらに置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、 $R_c$  は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアシル基を示し、 $n$  は1~4の整数を示す。〕で表される化合物またはその塩;

(55) 前記(54)記載の化合物またはその塩のプロドラッグ;

(55a) 前記(54)記載の化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬[好ましくは、GRK阻害剤];

(56) Fが式

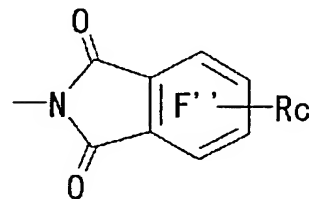
【化49】



〔式中、 $F'$  はさらに置換されていてもよい5~8員環を示し、 $R_c$  は前記(54)記載と同意義を示す。〕で表される基である前記(54)記載の化合物;

(57) Fが式

【化50】



〔式中、 $F'$  はさらに置換されていてもよいベンゼン環を示し、 $R_c$  は前記(54)記載と同意義を示す。〕で表される基である前記(54)記載の化合物;

(58)  $R_c$  が  $-(C=O)NRR'$  [ $R$  は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R'$  は水素原子、置換されていてもよい炭

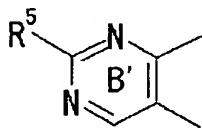
化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、RおよびR'は互いに結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成してもよい。]で表される基である前記(54)記載の化合物;

(59) R<sup>1</sup>がアミノである前記(54)記載の化合物;

(60) nが1である前記(54)記載の化合物;

(61) 環Bが式

【化51】



【式中、R<sup>5</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、環B'はさらに置換基を有していてもよいピリミジン環を示す。】で表される構造を示す前記(54)記載の化合物;

(62) R<sup>5</sup>が置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアリール基である前記(61)記載の化合物;

(63) R<sup>5</sup>がメチルである前記(61)記載の化合物;

(64) 2-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N,N-ジベンジル-1,3-ジオキサソ-5-イソインドリンカルボキサミド、2-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-(2,2-ジフェニルエチル)-1,3-ジオキサソ-5-イソインドリンカルボキサミド、2-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-(3,3-ジフェニルプロピル)-1,3-ジオキサソ-5-イソインドリンカルボキサミドまたはその塩もしくはそのプロドラッグ;などに関する。

【0005】前記式中、環Aは置換されていてもよい含窒素複素環を示す。環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の含窒素複素環としては、例えば環系を構成する原子(環原子)として、少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を1ないし3個(好ましくは1ないし2個)含有していてもよい含窒素芳香族複素環、飽和あるいは不飽和の含窒素非芳香族複素環(含窒素脂肪族複素環)等が挙げられるが、含窒素芳香族複素環等が好ましく用いられる。「含窒素芳香族複素環」としては、例えばピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、フラゼン、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、

1,3,4-チアジアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等の5ないし6員の含窒素芳香族単環式複素環など;ならびに、前記した5ないし6員の含窒素芳香族単環式複素環とベンゼン環との縮合あるいは前記した5ないし6員の含窒素芳香族単環式複素環の同一または異なった複素環2個が縮合により形成される8~12員の含窒素芳香族縮合複素環等;などが挙げられる。「非芳香族複素環基」としては、例えばピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン等の5~6員の飽和あるいは不飽和(好ましくは飽和)の含窒素非芳香族複素環(含窒素脂肪族複素環)等;あるいは1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンなどのように前記した含窒素芳香族単環式複素環又は含窒素芳香族縮合複素環の一部又は全部の二重結合が飽和した非芳香族複素環等;などが挙げられる。環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の「含窒素複素環」としては、含窒素芳香族複素環が好ましく、なかでも、5ないし6員の含窒素芳香族単環式複素環が好ましく、とりわけ、ピリミジン環、ピリジン環などが好ましく、特に、ピリミジン環が好ましく用いられる。

【0006】環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の「含窒素複素環」は、式(1)中に明示した置換基以外に、さらに置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等、好ましくは塩素、臭素等)、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、チオキソ基等が挙げられ、これらの置換基は置換可能な任意の位置に1ないし5個(好ましくは1ないし3個)置換していてもよい。環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基(非芳香族環状炭化水素基)、アリール基(芳香族炭化水素基)等が挙げられる。炭化水素基の例としての「脂肪族鎖式炭化水素基」としては、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等の直鎖状又は分枝鎖状の脂肪族炭化水素基が挙げられる。ここで、アルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルプロピル、2-エチルブチル、n-ヘプチル、1-メチ

ルヘプチル、1-エチルヘキシル、n-オクチル、1-メチルヘプチル、ノニル等のC<sub>1</sub>-10アルキル基（好ましくはC<sub>1</sub>-6アルキル等）等が挙げられる。アルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等のC<sub>2</sub>-6アルケニル基等が挙げられる。アルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等のC<sub>2</sub>-6アルキニル基が挙げられる。炭化水素基の例としての「脂環式炭化水素基」としては、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基等の飽和又は不飽和の脂環式炭化水素基が挙げられる。ここで、「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等のC<sub>3</sub>-9シクロアルキル等が挙げられる。「シクロアルケニル基」としては、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル、1-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロヘプチン-1-イル等のC<sub>3</sub>-9シクロアルケニル基等が挙げられる。「シクロアルカジエニル基」としては、例えば2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イル等のC<sub>4</sub>-6シクロアルカジエニル基等が挙げられる。炭化水素基の例としての「アリール基」としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等のC<sub>6</sub>-14アリール基等が好ましく、中でもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が特に好ましい。また、炭化水素基の例として、1,2-ジヒドロナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、インデニル、ジヒドロベンゾシクロヘブテニル、フルオレニルなどのように、前記した脂環式炭化水素基および芳香族炭化水素基から選ばれる同一または異なった2~3個の基（好ましくは2種以上の基）の縮合から誘導される二または三環式炭化水素基などが挙げられる。

【0007】環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の置換基としての「置換されていてもよい

炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、例えば、(i)ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、低級（C<sub>1</sub>-6）アルコキシ-低級（C<sub>1</sub>-6）アルキル基、低級（C<sub>2</sub>-6）アルケニルオキシ-低級（C<sub>1</sub>-6）アルキル基、(ii)ハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロロ、ブロム、ヨードなど）、(iii)低級アルキレンレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなどのC<sub>1</sub>-3アルキレンジオキシ基など）、(iv)ニトロ基、(v)シアノ基、チオシアノ基、(vi)ヒドロキシ基、チオール基、オキソ基、チオキソ基、(vii)ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基、低級

（C<sub>1</sub>-6）アルコキシ-低級（C<sub>1</sub>-6）アルコキシ基、フェノキシ-低級（C<sub>1</sub>-6）アルコキシ基、(viii)低級シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどのC<sub>3</sub>-6シクロアルキル基など）、(ix)ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基、低級（C<sub>1</sub>-6）アルコキシ-低級（C<sub>1</sub>-6）アルキルチオ基、フェノキシ-低級（C<sub>1</sub>-6）アルキルチオ基、(x)アミノ基、(xi)モノ-低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなどのモノ-C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基など）、(xii)ジ-低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどのジ-C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基など）、(xiii)1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1乃至3個有していてもよい5乃至7員環状アミノ基（例えば、ピロリジノ、5-オキソ-1-ピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、サクシニミド、1-ピラゾリル、5-オキソ-1-ピラゾリジニルなど；また、該環状アミノ基は、ベンゼン環と縮合して、フタリイミドなどを形成していてもよく、低級アルキル

（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1</sub>-6アルキル等）、アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等のC<sub>7</sub>-10アラルキル等）、アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC<sub>6</sub>-10アリール等）、ホルミル、アルカノイル（例、アセチル等のC<sub>2</sub>-6アルカノイル等）等を置換基として1ないし2個有していてもよい）、5乃至7員環状アミノカルボニル基（5乃至7員環状アミノの具体例は前記と同様）、5乃至7員環状アミノカルボニル-低級（C<sub>1</sub>-6）アルキル基（5乃至7員環状アミノの具体例は前記と同様）、5乃至7員環状アミノ-低級（C<sub>1</sub>-6）アルキル-カルボニル基（5乃至7員環状アミノの具体例は前記と同様）、(xiv)低級アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなどのC<sub>1</sub>-6アルキル-カルボニルアミノ基など）、低級（C<sub>1</sub>-6）アルコキシ-低級（C

1-6) アルキル-カルボニルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、ナフトイルアミノ基、(xv) アミノカルボニルオキシ基、(xvi) モノ-低級アルキルアミノ-カルボニルオキシ基(例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシなどのモノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ-カルボニルオキシ基など)、(xvii) ジ-低級アルキルアミノ-カルボニルオキシ基(例えば、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシなどのジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ-カルボニルオキシ基など)、(xviii) 低級アルキルスルホニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノなどのC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基など)、(xix) 低級アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソブトキシカルボニルなどのC<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル基など)、(xx) カルボキシル基、(xxi) 低級アルキル-カルボニル基(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなどのC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基など)、低級アルキル-カルボニルオキシ基(例えば、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、ブチルカルボニルオキシなどのC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルオキシ基など)、(xxii) 低級シクロアルキル-カルボニル(例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニルなどのC<sub>3-6</sub>シクロアルキル-カルボニル基など)、低級シクロアルキル-カルボニルオキシ(例えば、シクロプロピルカルボニルオキシ、シクロブチルカルボニルオキシ、シクロペンチルカルボニルオキシ、シクロヘキシルカルボニルオキシなどのC<sub>3-6</sub>シクロアルキル-カルボニルオキシ基など)、(xxiii) カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、(xxiv) モノ-低級アルキル-カルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイルなどのモノ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル基など)、モノ-低級アルキル-カルバモイルオキシ基(例えば、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、プロピルカルバモイルオキシ、ブチルカルバモイルオキシなどのモノ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイルオキシ基など)、(xxv) ジ-低級アルキル-カルバモイル基(例えば、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイルなどのジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル基など)、ジ-低級アルキル-カルバモイルオキシ基(例えば、ジエチルカルバモイルオキシ、ジブチルカルバモイルオキシなどのジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイルオキシ基など)、(xxvi) 低級アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなどのC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基など)、(xxvii) 低級シクロアルキルス

ルホニル(例えば、シクロペンチルスルホニル、シクロヘキシルスルホニルなどのC<sub>3-6</sub>シクロアルキルスルホニルなど)、(xxviii) フェニル基、(xxix) ナフチル基、(xxx) モノ-フェニル-低級アルキル基(例えばベンジル、フェニルエチルなどのモノ-フェニル-C<sub>1-6</sub>アルキル基など)、モノ-フェニル-低級アルキルオキシ基(例えばベンジルオキシなどのモノ-フェニル-C<sub>1-6</sub>アルキルオキシ基など)、モノ-フェニル-低級(C<sub>1-6</sub>)アルキルオキシ-低級(C<sub>1-6</sub>)アルキル基、(xxxi) ジ-フェニル-低級アルキル基(例えば、ジフェニルメチル、ジフェニルエチルなどのジ-フェニル-C<sub>1-6</sub>アルキル基など)、ジ-フェニル-低級アルキルオキシ基(例えば、ジフェニルメチルオキシなどのジ-フェニル-C<sub>1-6</sub>アルキルオキシ基など)、ジ-フェニル-低級(C<sub>1-6</sub>)アルキルオキシ-低級(C<sub>1-6</sub>)アルキル基、(xxxii) モノ-フェニル-低級アルキル-カルボニルオキシ基(例えばフェニルメチルカルボニルオキシ、フェニルエチルカルボニルオキシなどのモノ-フェニル-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルオキシ基など)、(xxxiii) ジ-フェニル-低級アルキル-カルボニルオキシ基(例えば、ジフェニルメチルカルボニルオキシ、ジフェニルエチルカルボニルオキシなどのジ-フェニル-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルオキシ基など)、(xxxiv) フェノキシ基、フェニルチオ基、フェノキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル基、フェニルチオ-C<sub>1-6</sub>アルキル基、(xxxv) モノ-フェニル-低級アルキル-カルボニル基(例えばフェニルメチルカルボニル、フェニルエチルカルボニルなどのモノ-フェニル-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基など)、(xxxi) ジ-フェニル-低級アルキル-カルボニル基(例えば、ジフェニルメチルカルボニル、ジフェニルエチルカルボニルなどのジ-フェニル-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基など)、(xxxvii) ベンゾイル基、ベンゾイルオキシ基、ベンゾイル-C<sub>1-6</sub>アルキル基、ベンゾイル-C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、ジ-ベンゾイル-C<sub>1-6</sub>アルキル基、ジ-ベンゾイル-C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、(xxxviii) フェノキシカルボニル基、(xxxix) (モノまたはジ) フェニル-低級アルキル-カルバモイル基(例えば、フェニル-メチルカルバモイル、フェニル-エチルカルバモイル、ジフェニル-メチルカルバモイル、ジフェニル-エチルカルバモイル、ジフェニル-プロピルカルバモイルなどの(モノまたはジ) フェニル-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル基など)、(モノまたはジ) フェニル-低級アルケニル-カルバモイル基(例えば、フ(モノまたはジ) フェニル-C<sub>2-6</sub>アルケニル-カルバモイル基など)、アミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル基、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル基、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル基、(xxxx) フェニルカルバモイル基、ナフチルカルバモイ

ル基、テトラヒドロナフチルカルバモイル基、(xxxxi) フェニル-低級アルキル-カルボニルアミノ基 (例えば、フェニル-メチルカルボニルアミノ、フェニル-エチルカルボニルアミノなどのフェニル-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルアミノなど)、ジフェニル-低級アルキル-カルボニルアミノ基 (例えば、ジフェニル-メチルカルボニルアミノ、ジフェニル-エチルカルボニルアミノなどのジフェニル-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルアミノなど)、(xxxixii) フェニル-低級アルキルアミノ (例えば、フェニル-メチルアミノ、フェニル-エチルアミノなどのフェニル-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノなど)、フェニル-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル、フェニルアミノ、(xxxixiii) フェニル-低級アルキルスルホニル基 (例えば、フェニル-メチルスルホニル、フェニル-エチルスルホニルなどのフェニル-C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基など)、フェニルスルホニル-低級アルキル基 (例えば、フェニルスルホニル-メチル、フェニルスルホニル-エチルなどのフェニルスルホニル-C<sub>1-6</sub>アルキル基など)、(xxxixiv) フェニルスルホニル基、フェニルスルフィニル基、(xxxixv) フェニル-低級アルキルスルフィニル基 (例えば、フェニル-メチルスルフィニル、フェニル-エチルスルフィニルなどのフェニル-C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基など)、(xxxixvi) フェニル-低級アルキルスルホニルアミノ基 (例えば、フェニル-メチルスルホニルアミノ、フェニル-エチルスルホニルアミノなどのフェニル-C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基など)、(xxxixvii) フェニルスルホニルアミノ基、(xxxixviii) カルボニル、カルボニルオキシ、カルボニルアミノ、カルバモイル、C<sub>1-4</sub>アルキレンアミノ、C<sub>1-4</sub>アルキレンオキシ、C<sub>1-4</sub>アルキレンチオ、C<sub>1-4</sub>アルキレンなどを介して結合していてもよい「複素環基」

(例、環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様なものなど；好ましくは、ピリジル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリルなどの5ないし6員の複素環基など)、(xxxixix) 低級(C<sub>1-4</sub>)アルキレンを介して結合していてもよい「置換されていてもよいチオール基」(例、環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の置換基としての「置換されていてもよいチオール基」と同様なものなど)および(xxxixx) 低級(C<sub>1-4</sub>)アルキレンを介して結合していてもよい「置換されていてもよい水酸基」(例、環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の置換基としての「置換されていてもよい水酸基」と同様なものなど)〔該(vii)フェノキシー-低級(C<sub>1-6</sub>)アルコキシ基、(xxviii)フェニル基、(xxix)ナフチル基、(xxx)モノ-フェニル-低級アルキル基、モノ-フェニル-低級アルキルオキシ基、(xxxxi)ジ-フェニル-低級アルキル基、ジ-フェ

ニル-低級アルキルオキシ基、(xxxixii)モノ-フェニル-低級アルキル-カルボニルオキシ基、(xxxixiii)ジ-フェニル-低級アルキル-カルボニルオキシ基、(xxxixiv)フェノキシー基、フェニルチオ基、フェノキシー-C<sub>1-6</sub>アルキル基、フェニルチオ-C<sub>1-6</sub>アルキル基、(xxxixv)モノ-フェニル-低級アルキル-カルボニル基、(xxxixvi)ジ-フェニル-低級アルキル-カルボニル基、(xxxixvii)ベンゾイル基、ベンゾイルオキシ基、ベンゾイル-C<sub>1-6</sub>アルキル基、ベンゾイル-C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、ジ-ベンゾイル-C<sub>1-6</sub>アルキル基、ジ-ベンゾイル-C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、(xxxixviii)フェノキシルカルボニル基、(xxxixix)(モノまたはジ)フェニル-低級アルキル-カルバモイル基、(モノまたはジ)フェニル-低級アルケニル-カルバモイル基、(モノまたはジ)フェニル-低級アルキル-カルバモイル基、(xxxixx)フェニルカルバモイル基、ナフチルカルバモイル基、テトラヒドロナフチルカルバモイル基、(xxxixxi)フェニル-低級アルキル-カルボニルアミノ基、(xxxixxii)フェニル-低級アルキルアミノ、フェニル-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル、フェニルアミノ、(xxxixxiii)フェニル-低級アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル-低級アルキル基、(xxxixxiv)フェニルスルホニル基、フェニルスルフィニル基、(xxxixxv)フェニル-低級アルキルスルフィニル基、(xxxixxvi)フェニル-低級アルキルスルホニルアミノ基、(xxxixxvii)フェニルスルホニルアミノ基および(xxxxviii)複素環基は、更に、例えば、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどのC<sub>1-6</sub>アルキルなど)、ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなどのC<sub>1-6</sub>アルコキシなど)、ハロゲン原子 (例えば、クロル、ブロム、ヨードなど)、ヒドロキシ、ベンジルオキシ、アミノ、モノ-低級アルキルアミノ (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなどのモノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノなど)、ジ-低級アルキルアミノ (例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどのジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノなど)、ニトロ、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル-カルボニル (例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなどのC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルなど)、ベンゾイル、フェニルなどから選ばれた1乃至4個の置換基を有していてもよい。〕などがあげられる。

【0008】前記の「ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基」としては、例えば、1乃至5個のハロゲン原子 (例えば、クロル、ブロム、ヨードなど) を有していてもよい低級アルキル基 (例えば、メチル、エチル、

プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどのC<sub>1</sub>—6アルキル基など）などがあげられ、具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブプロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルなどがあげられる。前記の「ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基」としては、例えば、1乃至5個のハロゲン原子（例えば、クロル、ブロム、ヨードなど）を有していてもよい低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなどのC<sub>1</sub>—6アルコキシ基など）などがあげられ、具体例としては、例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどがあげられる。前記の「ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基」としては、例えば、1乃至5個のハロゲン原子（例えば、クロル、ブロム、ヨードなど）を有していてもよい低級アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなどのC<sub>1</sub>—6アルキルチオ基など）などがあげられ、具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどがあげられる。

【0009】環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えば、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等が挙げられる。「芳香族複素環基」としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チ

アジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5ないし6員の芳香族単環式複素環基、および例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジニル等の8~12員の芳香族縮合複素環基（好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環、より好ましくは前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環）等が挙げられる。「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の3~8員（好ましくは5~6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等、あるいは1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリルなどのように前記した芳香族単環式複素環基又は芳香族縮合複素環基の一部又は全部の二重結合が飽和した非芳香族複素環基等が挙げられる。環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば、環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様なものなどが挙げられる。

【0010】環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の置換基としての「置換されていてもよいアシル基」としては、例えば、式—(C=O)—R、—



$(\text{C}=\text{O})\text{NRR}'$ 、 $-(\text{C}=\text{S})\text{R}$ 、 $-(\text{C}=\text{S})\text{NR}'$ 、 $-\text{SO}-\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}'$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{O}-\text{R}$ または $-(\text{C}=\text{S})\text{O}-\text{R}$   
 [RおよびR'はそれぞれ同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示すか、RおよびR'は互いに結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成してもよい。]で表される基  
 [好ましくは、式 $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}'$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}'$ 、 $-(\text{C}=\text{O})(\text{C}=\text{O})\text{O}-\text{R}$ または $-(\text{C}=\text{O})\text{O}-\text{R}$ で表される基など]などがあげられる。前記式中、RおよびR'で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」としては、前記した環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」と同様なものが挙げられる。また、RおよびR'が互いに結合して隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環基」における「含窒素複素環基」としては、例えば、1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1乃至3個有していてもよい5乃至7員環状アミノ基（例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、など；また、該環状アミノ基は、ベンゼン環と縮合していてもよい）などが挙げられ、該「含窒素複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば、環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様なものなどが挙げられるが、なかでも、低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC1-6アルキル等）、アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等のC7-10アラルキル等）、アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC6-10アリール等）、ホルミル、アルカノイル（例、アセチル等のC2-6アルカノイル等）等が好ましく用いられる。

【0011】環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば、式 $-\text{NR}^a\text{R}^b$  [R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>はそれぞれ同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示すか、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は互いに結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成してもよい。]で表される基などがあげられる。前記式中、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」およ

び「置換されていてもよいアシル基」としては、前記した環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよいアシル基」と同様なものが挙げられる。また、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>が互いに結合して隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環基」における「含窒素複素環基」としては、例えば、1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1乃至3個有していてもよい5乃至7員環状アミノ基（例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、サクシンイミドなど；また、該環状アミノ基は、ベンゼン環と縮合して、フタルイミドなどを形成していてもよい）などが挙げられ、該「含窒素複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば、環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様なものなどが挙げられるが、なかでも、低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC1-6アルキル等）、アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等のC7-10アラルキル等）、アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC6-10アリール等）、ホルミル、アルカノイル（例、アセチル等のC2-6アルカノイル等）等が好ましく用いられる。

【0012】環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の置換基としての「置換されていてもよい水酸基」としては、例えば、式 $-\text{O}-\text{R}^c$  [R<sup>c</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す。]で表される基などがあげられる。前記式中、R<sup>c</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよいアシル基」における「炭化水素基」、「複素環基」および「アシル基」としては、前記した環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよいアシル基」における「炭化水素基」、「複素環基」および「アシル基」と同様なものが挙げられる。ここで、「炭化水素基」、「複素環基」および「アシル基」は置換可能な任意の位置に置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、前記した環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基として例示された(i)~(xxxxviii)の置換基などが挙げられる。

【0013】環Aで示される「置換されていてもよい含



窒素複素環」の置換基としての「置換されていてもよいチオール基」としては、例えば、式 $-S-R^{\circ}$ （ここで硫黄原子は酸化されていてもよく、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ などを形成していてもよい）または $-SS-R^{\circ}$  [ $R^{\circ}$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す。]で表される基などがあげられる。前記式中、 $R^{\circ}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよいアシル基」における「炭化水素基」、「複素環基」および「アシル基」としては、前記した環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよいアシル基」における「炭化水素基」、「複素環基」および「アシル基」と同様なものが挙げられる。ここで、「炭化水素基」、「複素環基」および「アシル基」は置換可能な任意の位置に置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、前記した環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基として例示された(i)～(xxxviii)の置換基などが挙げられる。環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の置換基としては、置換されていてもよい炭化水素基が好ましく、なかでも、置換されていてもよい $C_1-6$ アルキル基が好ましく、とりわけ、メチルが好ましい。

【0014】前記式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ置換されていてもよいアミノ基を示す。 $R^1$ および $R^2$ で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」と同様なものなどが挙げられるが、 $R^1$ で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、1～2個の置換されていてもよい炭化水素基で置換されていてもよいアミノ基などが好ましく、アミノなどがより好ましく、 $R^2$ で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基および置換されていてもよいアシル基から選ばれた1個の置換基を有し、かつ、置換されていてもよいアシル基を置換基として有していてもよいアミノ基などが好ましい。また、 $R^1$ は $R^2$ または/およびXと結合して環（例、5～8員の含窒素複素環など）を形成していてもよい。

【0015】前記式中、Xは直鎖部分を構成する原子の数が1～4のスペーサーを示す。Xで示される「直鎖部分を構成する原子数が1～4のスペーサー」としては、

- (1)  $-(CH_2)_{f1}-$  ( $f1$ は1～4の整数を示す。)、
- (2)  $-(CH_2)_{g1}-X^1-(CH_2)_{g2}-$  ( $g1$ および $g2$ は同一または異なって0～3の整数を示す。但し、 $g1$ と $g2$ との和

は0～3である。 $X^1$ はNH、O、S、SOまたは $SO_2$ を示す)、

(3)  $-(CH_2)_{h1}-X^1-(CH_2)_{h2}-X^2-(CH_2)_{h3}-$  ( $h1$ 、 $h2$ および $h3$ は同一または異なって0～2の整数を示す。但し、 $h1$ 、 $h2$ および $h3$ の和は0～2である。 $X^1$ および $X^2$ はそれぞれNH、O、S、SOまたは $SO_2$ を示す。但し、 $h2$ が0のとき、 $X^1$ および $X^2$ の少なくとも一つは好ましくはNHを示す。)などの飽和の2価の基および一部の結合が不飽和結合に変換された2価の基などの直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基が挙げられる。Xとしては、 $C_1-4$ アルキレンが好ましく、なかでも、メチレンなどが好ましく用いられる。Xで示される2価の基は、任意の位置（好ましくは炭素原子上）に置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様なものなどが挙げられるが、なかでも、低級( $C_1-6$ )アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなど）、低級( $C_3-7$ )シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど）、ホルミル、低級( $C_2-7$ )アルカノイル（例、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）、低級( $C_1-6$ )低級アルコキシカルボニル、低級( $C_1-6$ )低級アルコキシ、水酸基、オキソなどが好ましい。

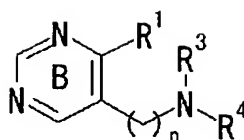
【0016】式(I)で表される化合物またはその塩〔以下、化合物(I)と称することがある〕のなかでも、式(I')

【化52】



〔式中、環Bはさらに置換されていてもよいピリミジン環を示し、 $R^1$ は置換されていてもよいアミノ基を示し、 $R^1$ は $R^3$ または $R^4$ と結合して環を形成していてもよく、 $R^3$ は水素原子または置換されていてもよいアシル基を示し、 $R^4$ は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示し、 $R^3$ および $R^4$ は結合して環状アミノ基を形成していてもよく、 $n$ は1～4の整数を示す。〕で表される化合物またはその塩〔以下、化合物(I')と称することがある〕が好ましく、化合物(I')のなかでも、式(I'')

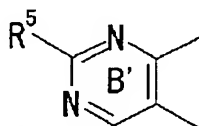
【化53】



〔式中、環Bはさらに置換されていてもよいピリミジン環を示し、R<sup>1</sup>は置換されていてもよいアミノ基を示し、R<sup>1</sup>はR<sup>3</sup>またはR<sup>4</sup>と結合して環を形成していてもよく、R<sup>3</sup>は水素原子または置換されていてもよいアシル基を示し、R<sup>4</sup>は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい環状の炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示し、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は結合して環状アミノ基を形成していてもよく、nは1～4の整数を示す。〕で表される化合物またはその塩〔以下、化合物(I')と称することがある〕が好ましい。

【0017】環Bで示される「置換されていてもよいピリミジン環」における「ピリミジン環」は、式(I')または(I'')中に明示した置換基以外に、さらに置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の「含窒素複素環」が有していてもよい置換基と同様なものが挙げられる。前記式中、環Bは式

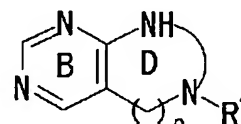
【化54】



〔式中、R<sup>5</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい複素環基を示し、環B'はさらに置換基を有していてもよいピリミジン環を示す。〕で表される構造を示すことが好ましい。前記式中、R<sup>5</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよいアミノ基」および「置換されていてもよい複素環基」としては、環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の「含窒素複素環」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよいアミノ基」および「置換されていてもよい複素環基」と同様なものが挙げられるが、なかでも、R<sup>5</sup>としては、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基などが好ましく、置換されていてもよいC<sub>1</sub>～6アルキル基、置換されていてもよいC<sub>6</sub>～10アリール基などが好ましく、とりわけ、メチル、フェニル（より好ましくはメチル）などが好ましく用いられる。また、R<sup>5</sup>としては、水素原子、低級（C<sub>1</sub>～6）アルキル基、1～2個の低級（C<sub>1</sub>～6）アルキルで置換されていてもよいアミノ基なども好ましく用いられ、低級（C<sub>1</sub>～6）アルキル基、とりわけ、メチルなどが好ましく用いられる。

【0018】前記式中、R<sup>1</sup>は置換されていてもよいアミノ基を示し、R<sup>1</sup>はR<sup>3</sup>と結合して環を形成していてもよい。R<sup>1</sup>で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」と同様なものなどが挙げられるが、1～2個の置換されていてもよい炭化水素基で置換されていてもよいアミノ基などが好ましい。また、R<sup>1</sup>がR<sup>3</sup>と結合して環を形成する場合、化合物(I')および化合物(I'')は、式

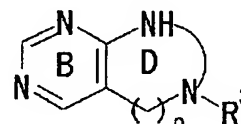
【化55】



〔式中、環Dは置換されていてもよい5～8員環を示し、他の記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩であることが好ましい。

【0019】また、R<sup>1</sup>がR<sup>4</sup>と結合して環を形成する場合、化合物(I')および化合物(I'')は、式

【化56】



〔式中、環Dは置換されていてもよい5～8員環を示し、他の記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩であることが好ましい。ここで、環Dで示される「置換されていてもよい5～8員環」における「5～8員環」が有していてもよい置換基としては、環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の「含窒素複素環」が有していてもよい置換基と同様なものが挙げられる。また、環Dは置換基としてのR<sup>3</sup>またはR<sup>4</sup>と結合して環を形成していてもよい。

【0020】前記式中、R<sup>3</sup>は水素原子または置換されていてもよいアシル基を示す。前記式中、R<sup>3</sup>で示される「置換されていてもよいアシル基」としては、前記した環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の置換基としての「置換されていてもよいアシル基」と同様なものが挙げられる。前記式中、R<sup>4</sup>は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基（好ましくは、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアシル基など）を示し、さらに好ましくは、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアシル基などを示し、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は結合して環状アミノ基を形成していてもよい。前記式中、R<sup>4</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」および「置換

されていてもよいアシル基」としては、前記した環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよいアシル基」と同様なものが挙げられる。また、R<sup>4</sup>としての「置換されていてもよいアルキル基」および「置換されていてもよいアリール基」としては、当該「置換されていてもよい炭化水素基」として例示された「置換されていてもよいアルキル基」および「置換されていてもよいアリール基」が具体例として挙げられ、R<sup>4</sup>としての「置換されていてもよいアルキル基」および「置換されていてもよい環状の炭化水素基」としては、当該「置換されていてもよい炭化水素基」として例示された「置換されていてもよいアルキル基」および「置換されていてもよい脂環式炭化水素基と置換されていてもよいアリール基」が具体例として挙げられる。なかでも、R<sup>4</sup>としては、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアシル基などが好ましく、R<sup>4</sup>が置換されていてもよいアリール基（好ましくは、置換されていてもよいフェニル基）である場合、該「アリール基」の置換基としては、環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の置換基としての「置換されていてもよいチオール基」（好ましくは、式-S-R<sup>c</sup>で表される基など）などが好ましく。

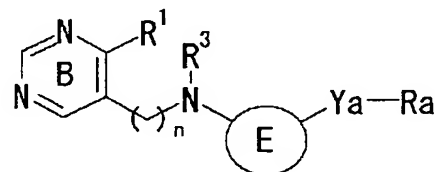
【0021】また、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は結合して環状アミノ基を形成する場合の「環状アミノ基」としては、例えば、1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1乃至3個有しているもよい5乃至7員環状アミノ基（例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、サクシンイミドなど；また、該環状アミノ基は、ベンゼン環と縮合して、フタルイミドなどを形成しているもよい）などが挙げられ、該「環状アミノ基」が有しているもよい置換基としては、例えば、環Aで示される

「置換されていてもよい含窒素複素環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有しているもよい置換基と同様なものなどが挙げられるが、なかでも、低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1</sub>-6アルキル等）、アラールキル（例、ベンジル、フェネチル等のC<sub>7</sub>-10アラールキル等）、アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC<sub>6</sub>-10アリール等）、ホルミル、アルカノイル（例、アセチル等のC<sub>2</sub>-6アルカノイル等）等が好ましく用いられる。

【0022】R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は結合して環状アミノ基を形成しない場合における、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>の組み合わせとしては、例えば、R<sup>3</sup>が水素原子であり、R<sup>4</sup>が置換されていてもよいアルキル基である場合；R<sup>3</sup>が水素原

子であり、R<sup>4</sup>が置換されていてもよい環状の炭化水素基である場合；R<sup>3</sup>が水素原子であり、R<sup>4</sup>が置換されていてもよい複素環基である場合；R<sup>3</sup>が水素原子であり、R<sup>4</sup>が置換されていてもよいアシル基である場合；R<sup>3</sup>が置換されていてもよいアシル基であり、R<sup>4</sup>が置換されていてもよいアルキル基である場合；R<sup>3</sup>が置換されていてもよいアシル基であり、R<sup>4</sup>が置換されていてもよい環状の炭化水素基である場合；R<sup>3</sup>が置換されていてもよいアシル基であり、R<sup>4</sup>が置換されていてもよい複素環基である場合；R<sup>3</sup>が置換されていてもよいアシル基であり、R<sup>4</sup>が置換されていてもよいアシル基である場合；などが挙げられる。前記式中、nは1~4の整数（好ましくは、1）を示す。式（I'）で表される化合物またはその塩のなかでも、式（Ia）

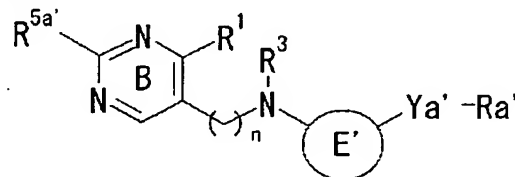
【化57】



〔式中、環Bはさらに置換されていてもよいピリミジン環を示し、R<sup>1</sup>は置換されていてもよいアミノ基を示し、R<sup>1</sup>はR<sup>3</sup>と結合して環を形成しているもよく、R<sup>3</sup>は水素原子または置換されていてもよいアシル基を示し、Eは置換されていてもよい2価の環状炭化水素基または置換されていてもよい2価の複素環基を示し、Yaは-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-S-S-、-CO-NH-、-CO-O-またはC<sub>1</sub>-4アルキレンを示し、Raは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、nは1~4の整数を示す。〕で表される化合物またはその塩〔以下、化合物（Ia）と称することがある〕；

式（Ia'）

【化58】

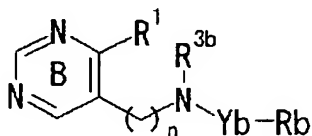


〔式中、環Bはさらに置換されていてもよいピリミジン環を示し、R<sup>1</sup>は置換されていてもよいアミノ基を示し、R<sup>1</sup>はR<sup>3</sup>と結合して環を形成しているもよく、R<sup>3</sup>は水素原子または置換されていてもよいアシル基を示し、E'は置換されていてもよい2価の環状炭化水素基を示し、Ya'は-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-S-S-または-CO-NH-を示し、Ra'は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、R<sup>5a'</sup>は水素原子、低

級アルキル基または 1～2 個の低級アルキルで置換されていてもよいアミノ基を示し、 $n$  は 1～4 の整数を示す。但し、 $Y a'$  が  $-O-$  のとき、 $R a'$  はエチルでない。〕で表される化合物またはその塩〔以下、化合物 (I a') と称することがある〕；

式 (I b)

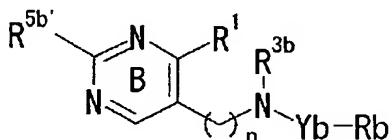
【化 59】



〔式中、環 B はさらに置換されていてもよいピリミジン環を示し、 $R^1$  は置換されていてもよいアミノ基を示し、 $R^1$  は  $R^{3b}$  と結合して環を形成していてもよく、 $R^{3b}$  は置換されていてもよいアシル基を示し、 $Y b$  は結合手または置換されていてもよいアルキレンを示し、 $R b$  は置換されていてもよい環状炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $n$  は 1～4 の整数を示す。〕で表される化合物またはその塩〔以下、化合物 (I b) と称することがある〕；

式 (I b')

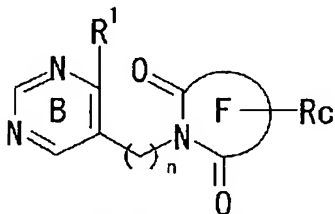
【化 60】



〔式中、環 B はさらに置換されていてもよいピリミジン環を示し、 $R^1$  は置換されていてもよいアミノ基を示し、 $R^1$  は  $R^{3b}$  と結合して環を形成していてもよく、 $R^{3b}$  は置換されていてもよいアシル基を示し、 $Y b$  は結合手または置換されていてもよいアルキレンを示し、 $R b$  は置換されていてもよい環状炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^{5b'}$  は水素原子、低級アルキル基または 1～2 個の低級アルキルで置換されていてもよいアミノ基を示し、 $n$  は 1～4 の整数を示す。〕で表される化合物またはその塩〔以下、化合物 (I b') と称することがある〕；

式 (I c)

【化 61】



〔式中、環 B はさらに置換されていてもよいピリミジン環を示し、 $R^1$  は置換されていてもよいアミノ基を示し、 $F$  はさらに置換されていてもよい含窒素複素環基を

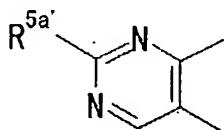
示し、 $R c$  は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアシル基を示し、 $n$  は 1～4 の整数を示す。〕で表される化合物またはその塩〔以下、化合物 (I c) と称することがある〕；などが好ましく用いられる。

【0023】前記式 (I a) または (I a') 中、 $R^3$  としては、水素原子が好ましく用いられる。前記式 (I a) 中、 $E$  は置換されていてもよい 2 価の環状炭化水素基または置換されていてもよい 2 価の複素環基を示す。ここで、 $E$  で示される「置換されていてもよい 2 価の環状炭化水素基」における「2 価の環状炭化水素基」としては、前記した環 A で示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」として例示された「置換されていてもよい脂環式炭化水素基」および「置換されていてもよいアリール基」における「脂環式炭化水素基」および「アリール基」から水素原子を 1 個取り除いて形成される 2 価の基などが挙げられ、 $E$  で示される「置換されていてもよい 2 価の環状炭化水素基」における「2 価の環状炭化水素基」は、前記式 (I a) において明示された式  $-Y a - R a$  で示される基以外に、前記した「置換されていてもよい脂環式炭化水素基」および「置換されていてもよいアリール基」における「脂環式炭化水素基」および「アリール基」が有していてもよい置換基と同様な置換基をさらに有していてもよい。また、 $E$  で示される「置換されていてもよい 2 価の複素環基」における「2 価の複素環基」としては、前記した環 A で示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の置換基としての「置換されていてもよい複素環基」から水素原子を 1 個取り除いて形成される 2 価の基などが挙げられ、 $E$  で示される「置換されていてもよい 2 価の複素環基」における「2 価の複素環基」は、前記式 (I a) において明示された式  $-Y a - R a$  で示される基以外に、前記した「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」が有していてもよい置換基と同様な置換基をさらに有していてもよい。 $E$  としては、置換されていてもよい 2 価の芳香族炭化水素基、置換されていてもよい 2 価の芳香族複素環基などが好ましく、なかでも、置換されていてもよいフェニレンなどが好ましく用いられる。また、 $Y a$  で示される  $C_1 - 4$  アルキレンとしては、メチレン、ジメチレン、トリメチレン、テトラメチレンなどが挙げられるが、なかでも、メチレンなどが好ましく用いられる。 $Y a$  としては、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$  などが好ましく、なかでも、 $-O-$ 、 $-S-$  などが好ましく用いられる。

【0024】前記式 (I a') 中、 $E'$  は置換されていてもよい 2 価の環状炭化水素基を示す。ここで、 $E'$  で示される「置換されていてもよい 2 価の環状炭化水素基」における「2 価の環状炭化水素基」としては、前記した環 A で示される「置換されていてもよい含窒素複素

環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」として例示された「置換されていてもよい脂環式炭化水素基」および「置換されていてもよいアリール基」における「脂環式炭化水素基」および「アリール基」から水素原子を1個取り除いて形成される2価の基などが挙げられ、E'で示される「置換されていてもよい2価の環状炭化水素基」における「2価の環状炭化水素基」は、前記式(I a')において明示された式 $-Y a' - R a'$ で示される基以外に、前記した「置換されていてもよい脂環式炭化水素基」および「置換されていてもよいアリール基」における「脂環式炭化水素基」および「アリール基」が有していてもよい置換基と同様な置換基をさらに有していてもよい。E'としては、置換されていてもよい2価の芳香族炭化水素基などが好ましく、なかでも、置換されていてもよいフェニレンなどが好ましく用いられる。また、Y a'としては、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ などが好ましく、なかでも、 $-O-$ 、 $-S-$ などが好ましく用いられる。前記式中、R aまたはR a'で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における「炭化水素基」および「複素環基」としては、前記した環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における「炭化水素基」および「複素環基」と同様なものが挙げられる。ここで、「炭化水素基」および「複素環基」は置換可能な任意の位置に置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、前記した環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基として例示された(i) ~ (xxxxviii)の置換基などが挙げられる。R aまたはR a'としては、置換されていてもよい環状炭化水素基、置換されていてもよい複素環基などが好ましく、なかでも、置換されていてもよい芳香族炭化水素基、置換されていてもよい芳香族複素環基などが好ましく、とりわけ、置換されていてもよいフェニルなどが好ましく用いられる。前記式(I a')中、R<sup>5a'</sup>は水素原子、低級アルキル基または1~2個の低級アルキルで置換されていてもよいアミノ基を示す。R<sup>5a'</sup>で示される「低級アルキル基」および「1~2個の低級アルキルで置換されていてもよいアミノ基」としては、R<sup>5</sup>で示される「低級アルキル基」および「1~2個の低級アルキルで置換されていてもよいアミノ基」と同様なものが用いられる。また、環Bは式

【化62】



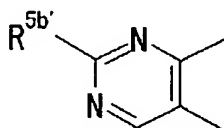
〔式中、R<sup>5a'</sup>は前記と同意義を示す。〕で表される構造であることが好ましい。

【0025】前記式(I b)または(I b')中、R<sup>3b</sup>は置換されていてもよいアシル基を示す。ここで、R<sup>3b</sup>で示される「置換されていてもよいアシル基」としては、R<sup>3</sup>で示される「置換されていてもよいアシル基」と同様なものが用いられるが、R<sup>3b</sup>としては、式 $-(C=O)-R'$ 〔R'は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。〕で表される基などが好ましい。また、R'としては、置換されていてもよい炭化水素基などが好ましく、さらに、置換されていてもよい環状炭化水素基

(例、脂環式炭化水素基、アリール基など)などが好ましく、置換されていてもよい芳香族炭化水素基(例、アリール基など)などがより好ましく、とりわけ、置換されていてもよいフェニルなどが好ましく用いられる。前記式(I b)または(I b')中、Y bは結合手または置換されていてもよいアルキレンを示す。ここで、Y bとしての「置換されていてもよいアルキレン」としては、R<sup>4</sup>で示される「置換されていてもよいアルキル基」から水素原子を1個取り除いて形成される2価の基などが挙げられ、Y bで示される「置換されていてもよいアルキレン」における「アルキレン」は、前記式(I b)または(I b')において明示されたR bで示される基以外に、R<sup>4</sup>で示される「置換されていてもよいアルキル基」における「アルキル基」が有していてもよい置換基と同様な置換基をさらに有していてもよい。Y bとしては、置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキレンなどが好ましく、なかでも、メチレンなどが好ましく用いられる。前記式(I b)または(I b')中、R bは置換されていてもよい環状炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。R bで示される「置換されていてもよい環状炭化水素基」における「環状炭化水素基」としては、前記した環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」として例示された「置換されていてもよい脂環式炭化水素基」および「置換されていてもよいアリール基」における「脂環式炭化水素基」および「アリール基」などが挙げられる。R bで示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、前記した環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様なものが挙げられる。ここで、「環状炭化水素基」および「複素環基」は置換可能な任意の位置に置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、前記した環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基として例示された(i) ~ (xxxxx)の置換基などが挙げられる。R b

としては、置換されていてもよい芳香族炭化水素基、置換されていてもよい芳香族複素環基などが好ましく、なかでも、置換されていてもよいフェニル基などが好ましく用いられる。前記式(1b')中、R<sup>5b'</sup>は水素原子、低級アルキル基または1~2個の低級アルキルで置換されていてもよいアミノ基を示す。R<sup>5b'</sup>で示される「低級アルキル基」および「1~2個の低級アルキルで置換されていてもよいアミノ基」としては、R<sup>5</sup>で示される「低級アルキル基」および「1~2個の低級アルキルで置換されていてもよいアミノ基」と同様なものが用いられる。また、環Bは式

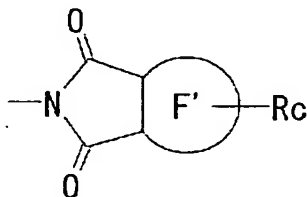
【化63】



〔式中、R<sup>5b'</sup>は前記と同意義を示す。〕で表される構造であることが好ましい。

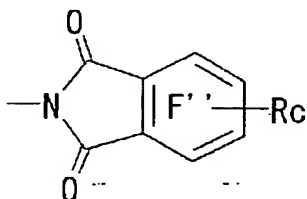
【0026】前記式(1c)中、Fはさらに置換されていてもよい含窒素複素環基を示す。ここで、Fで示される「さらに置換されていてもよい含窒素複素環基」における「含窒素複素環基」としては、5~6員の単環の窒素複素環基、5~6員の単環の窒素複素と5~8員(好ましくは、5~6員；さらに好ましくはベンゼン環など)との縮合環から形成される窒素複素環基などが挙げられ、環系を構成する原子(環原子)として、明示された炭素原子および窒素原子以外に、酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし2種を1ないし2個含有していてもよいが、明示された炭素原子および窒素原子以外にヘテロ原子を含有しないことが好ましく、なかでも、サクシンイミド、フタルイミドなどが好ましく用いられる。該「含窒素複素環基」として、より具体的には、置換基R<sub>c</sub>以外の置換基をさらに有していてもよいサクシンイミド；式

【化64】



〔式中、F'はさらに置換されていてもよい5~8員環を示す。〕で表される基；式

【化65】



〔式中、F'はさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。〕で表される基；などがである請求項54記載の化合物。該「含窒素複素環基」は、明示された置換基R<sub>c</sub>以外に置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様なものなどが挙げられる。前記式

(1c)中、R<sub>c</sub>は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアシル基を示す。ここで、R<sub>c</sub>で示される「置換されていてもよいアシル基」としては、R<sup>3</sup>で示される「置換されていてもよいアシル基」と同様なものが用いられるが、R<sub>c</sub>としては、式-(C=O)NRR'〔Rは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、R'は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、RおよびR'は互いに結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成してもよい。〕で表される基などが好ましく用いられる。R<sub>c</sub>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」と同様なものなどが挙げられる。

【0027】化合物(1)としては、2-メチル-5-〔2-〔(2-ニトロフェニル)スルファニル]アニリノ]メチル)-4-ピリジンアミン；(4-アミノ-2-メチル-5-ピリジンニル)メチル〔2-〔(4-メトキシフェニル)スルファニル]フェニル]ホルムアミド；N-〔(4-アミノ-2-メチル-5-ピリジンニル)メチル]-N-ベンジル-4-〔(3,5-ジフェニル-4-イソキサゾリル)メチル]ベンズアミド；(4-アミノ-2-メチル-5-ピリジンニル)メチル〔2-(プロピルジスルファニル)フェニル]ホルムアミド；N-〔(4-アミノ-2-メチル-5-ピリジンニル)メチル]-N-〔2-(フェニルスルファニル)フェニル]アミン；N-〔(4-アミノ-2-メチル-5-ピリジンニル)メチル]-N-〔2-(4-ブromoフェニルスルファニル)フェニル]アミン；N-〔(4-アミノ-2-メチル-5-ピリジンニル)メチル]-N-〔2-〔(2-メトキシフェニル)スルファニル]フェニル]アミン；N-〔(4-アミノ-2-メチル-5-ピリジンニル)メチル]-N-〔2-(4-メトキシフェノキシ)フェニル]アミン；N-〔(4-アミノ-2-メチル-5-ピリジンニル)メチル]-N-〔2-〔(4-メトキシフェニル)スルファニル]フェニル]アミン；N-〔(4-アミノ-2-メチル-5-ピリジンニル)メチル]-N-〔2-〔(2-ニトロフェニル)スルファニル]フェニル]アミン；N-〔(4-アミノ-2-メチル-5-ピリジンニル)メチル]-N-〔2-〔(3-メトキシフェニル)スルファニル]フェニル]アミン

アミン；2-[[ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル] アミノ] -N- (2, 2-ジフェニルエチル) 安息香酸アミド；(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル (2-ベンジルスルファニルメチルスルファニルフェニル) ホルムアミド；N-[[ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル] -N'-ベンズヒドリル-N-ベンジルテレフタルアミド；N-[[ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル] -N-ベンジル-N'- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル) テレフタルアミド；N-[[ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル] -N-ベンジル-4-[(3, 5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル) メチル] ベンズアミド；N-[[ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル] -N-ベンジル-6-[(3, 5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル) ヘキササンアミド；4-[(アリルオキシ) メチル] -N-[[ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル] -N-ベンジル-ベンズアミド；2-[[ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル] -N, N-ジベンジル-1, 3-ジオキソ-5-イソインドリンカルボキサミド；2-[[ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル] -N- (2, 2-ジフェニルエチル) -1, 3-ジオキソ-5-イソインドリンカルボキサミド；2-[[ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル] -N- (3, 3-ジフェニルプロピル) -1, 3-ジオキソ-5-イソインドリンカルボキサミド；などまたはこれらの塩等がとりわけ好ましく用いられる。

【0028】化合物(I) [ここで、化合物(I)は、化合物(I')および化合物(I'')あるいは化合物(Ia)、化合物(Ia')、化合物(Ib)、化合物(Ib')および化合物(Ic)の何れをも包含する]のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(I)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物(I)に変化する化合物をいう。化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物

(I)のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物(例えば、化合物(I)のアミノ基がエICOSAノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など)、化合物

(I)の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例えば、化合物(I)の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメ

チルアミノメチルカルボニル化された化合物など)、あるいは、化合物(I)のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例えば、化合物(I)のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など)等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I)から製造することができる。また化合物(I)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(I)に変化するものであってもよい。

【0029】化合物(I)の塩としては、薬理的に許容しうる塩等が挙げられ、例えばトリフロロ酢酸、酢酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ケイ皮酸、フマル酸、ホスホン酸、塩酸、硝酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、スルファミン酸、硫酸等の酸との酸付加塩、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等の金属塩、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルペリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩等が挙げられる。また、化合物(I)は水和物であってもよい。化合物(I)の光学的に活性な形態が必要とされる場合、例えば、光学的に活性な出発物質を使用して、あるいは従来する方法を使用する該化合物のラセミ形態の分割によって得ることができる。

【0030】化合物(I)は、自体公知の方法(例えば、「新ビタミン学」日本ビタミン学会、昭和44年、131-190頁などに記載の方法)又はそれに準ずる方法によって製造することができる。また、化合物(I) [なかでも、新規な構造を有する化合物(I'')あるいは化合物(Ia)、化合物(Ia')、化合物(Ib)、化合物(Ib')および化合物(Ic)]は、例えば、以下に示す方法で製造することができる。以下の反応式に記載された各化合物は、反応を阻害しないのであれば、塩を形成していてもよく、かかる塩としては、化合物(I)の塩と同様なものが挙げられる。反応式1(式中、R<sup>5</sup>は前記のR<sup>3</sup>またはR<sup>4</sup>と同様な基を示し、R<sup>6</sup>からR<sup>8</sup>はそれぞれRで示される「水素原子」、「置換されていてよい炭化水素基」または「置換されていてよい複素環基」と同様な基を示し、R<sup>9</sup>は前記の「環Aで示される置換されていてよい含窒素複素環の置換基としての置換されていてよい炭化水素基」における炭化水素基が有していてもよい置換基」と同様な基を

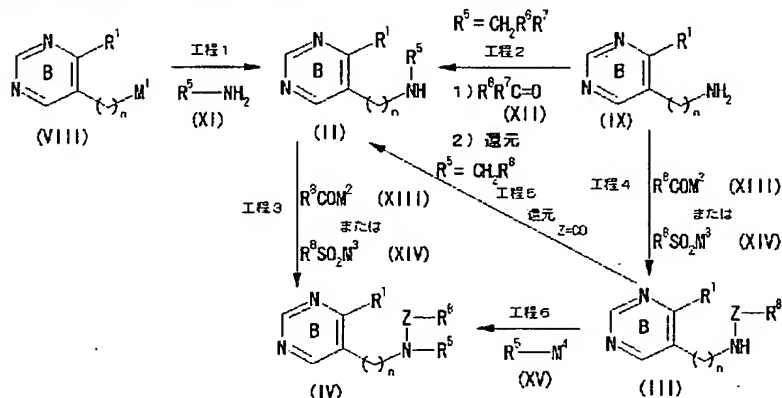


示し、 $R^{10}$ は前記の「環Aで示される置換されていて  
もよい含窒素複素環の置換基としての置換されていて  
もよい複素環基における複素環基が有していてもよい置換  
基」と同様な基を示し、 $R^{11}$ は前記の $R^6$ と同様な基  
を示し、Wは酸から水素原子を除去したもの（好ましく

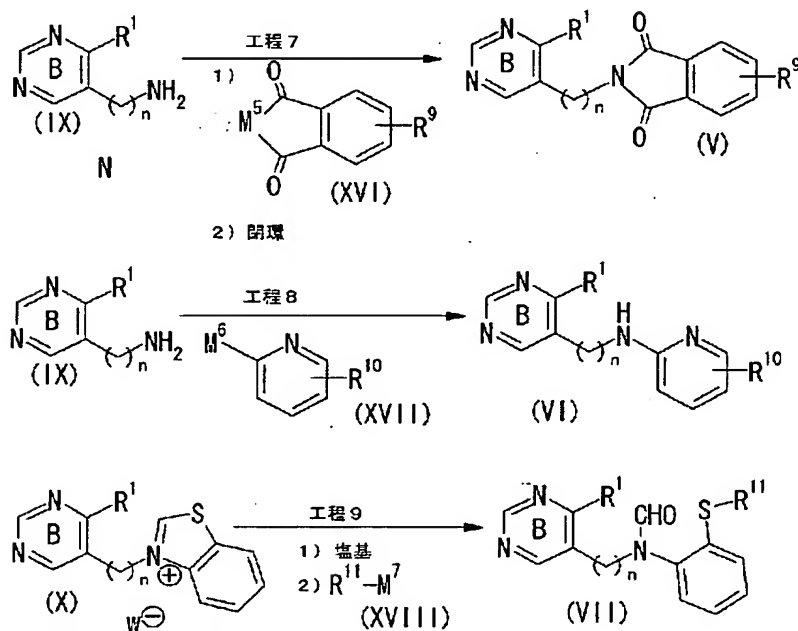
はハロゲン原子）を示し、ZはCOまたは $SO_2$ を示  
し、 $M^1$ から $M^7$ は脱離基を示し、その他の記号は前記と  
同意義を示す。）

【0031】反応式 I

【化66】



【化67】



【0032】以下に各工程を詳細に説明する。

(工程1) 化合物 (VIII) と、化合物 (XI) を反応させることにより、化合物 (II) を製造することができる。本縮合反応は、無溶媒で、もしくは、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、アセトン、tert-ブタノール、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約0℃ないし150℃の温度範囲で行われる。反応時間は約1時間ないし約100時間である。化合物 (XI) は化合物 (VIII) 1モルに対して通常約1から30モル用いる。また、炭酸カリウム等の塩基を加えることで、反応を円滑に進行させることができる。

【0033】(工程2) 化合物 (IX) を、カルボニル化合物 (XII) と反応させた後、還元して、化合物 (II)

を製造することができる。本縮合反応は、不活性溶媒、例えばメタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ヘキサン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約0℃ないし150℃の温度範囲で行われる。反応時間は約1時間ないし約50時間である。化合物 (XII) は化合物 (IX) 1モルに対して通常約1から5モル用いる。また、酸を添加することで、また生成する水を除くことで、反応を円滑に進行させることができる。還元反応は、それ自体公知の手段で行うことができる。例えば、還元剤として、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等を用いる場合、不活性溶媒、例えば、メタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロ



ロメタン、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ヘキサン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約0℃ないし100℃の温度範囲で行われる。反応時間は約1時間ないし約50時間である。還元剤は、化合物(IX) 1モルに対して通常約1から5モル用いる。また、還元剤の存在下、縮合反応を行うことで、イミン誘導体を単離せず、化合物(II)を得ることができる。

【0034】(工程3) 化合物(II)と、化合物(XIII)または、化合物(XIV)を反応させることで化合物(IV)を製造することができる。本縮合反応は、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約0℃ないし130℃の温度範囲で行われる。反応時間は約30分間ないし約50時間である。化合物(XIII)または化合物(XIV)は化合物(II) 1モルに対して通常約1から2モル用いる。必要に応じて、塩基として、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン等を用い、反応を円滑に進行させることができる。

【0035】(工程4) 化合物(IX)と、化合物(XIII)または、化合物(XIV)を反応させることで化合物(III)を製造することができる。本縮合反応は工程3と同様の方法で行われる。

【0036】(工程5)  $Z=CO$ の場合、化合物(II)を、還元することにより、化合物(II)を製造することができる。本還元反応は、それ自体公知の手段で行うことができ、還元剤、例えば、水素化リチウムアルミニウム等の存在下、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ヘキサン、トルエン、ベンゼン等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約0℃ないし100℃の温度範囲で行われる。反応時間は約1時間ないし約50時間である。還元剤は化合物(III) 1モルに対して通常約1から5モル用いる。

【0037】(工程6) 化合物(III)と、化合物(XV)を反応させることにより、化合物(IV)を製造することができる。本縮合反応は不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、アセトン、メタノール、エタノール、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約0℃ないし130℃の温度範囲で行われる。反応時間は約1時間ないし約100時間である。化合物(XV)は化合物(III) 1モルに対して通常約1から5モル用いる。必要に応じて、塩基として、水素化リチウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナ

トリウムエトキシド、カリウム $t$ -ブトキシド、炭酸カリウム等を用い、反応を円滑に進行させることができる。

【0038】(工程7) 化合物(IX)と化合物(XVI)を反応させ、ついで閉環させることで、化合物(V)を製造することができる。本縮合反応は、それ自体公知の手段で行うことができる。たとえば、フタルイミド化剤として、置換されていてもよい無水フタル酸を用いる場合、約0.5から5倍の置換されていてもよい無水フタル酸を用い、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約0℃ないし150℃の温度範囲で行われる。反応時間は約10分間ないし約10時間である。化合物(XVI)は化合物(IX) 1モルに対して通常約1から5モル用いる。必要に応じて、塩基として、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、等を用いることができる。その後の閉環反応は、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジフェニルエーテル、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸等、あるいはこれらの混合溶媒の中で酢酸などの酸の存在下、約0℃ないし200℃の温度範囲で行われる。反応時間は約15分間ないし約50時間である。また、縮合反応終了後の反応液に酸を加えて、閉環反応を行うことで中間体を単離せず、化合物(V)を得ることができる。

【0039】(工程8) 化合物(IX)と、化合物(XVII)を反応させることにより、化合物(VI)を製造することができる。本反応は、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジフェニルエーテル、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約0℃ないし150℃の温度範囲で行われる。反応時間は約1時間ないし約100時間である。化合物(XVII)は化合物(IX) 1モルに対して通常約0.8から5モル用いる。また、必要に応じて、塩基として、水素化リチウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム $t$ -ブトキシド、炭酸カリウム等を用い、反応を円滑に進行させることができる。

【0040】(工程9) 化合物(X)を塩基で処理して閉環させた後、化合物(XVIII)と反応させることにより、化合物(VII)を製造することができる。閉環反応は、不活性溶媒、例えば水、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタ

ン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、あるいはこれらの混合溶媒中で、塩基の存在下、約0℃ないし100℃の温度範囲で行われる。反応時間は約30分間ないし約20時間である。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム $t$ -ブトキシド等を用いることができる。塩基は、化合物(X) 1モルに対して通常約3から5モル用いる。その後の縮合反応は、不活性溶媒、例えば水、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、あるいはこれらの混合溶媒の中で室温ないし100℃の温度範囲で行われる。反応時間は約1時間ないし約50時間である。また、開環反応終了後の反応液に化合物(XVIII)を加えることで、開環体を単離することなく、化合物(VII)を得ることもできる。

【0041】こうして得られた化合物(II)~化合物(VII)を、所望により、置換基変換反応に付し、それらの置換基を変換して化合物(I')を得ることができる。また、これらの工程で得られる化合物(I')は、単離精製することなく次の反応に用いることもできる。ただし、前記のすべての製造法において、化合物がカルボニル基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基を有する場合は、予めそれ自体公知の方法により、化合物に一般的な保護基が導入されていても良く、反応後に必要に応じて、保護基を除去することにより目的物を得ることができる。ここで、カルボニル基の保護基としては、例えば、置換基を有していても良い、環状または非環状アセタールまたはケタール；置換基を有していても良い、環状または非環状ジチオアセタール、またはジチオケタール；等が用いられる。ここで、アミノ基の保護基としては、例えば低級(C<sub>1</sub>-6)アルキル-カルボニル(例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル等)、ベンゾイル等が用いられる。ヒドロキシル基の保護基としては、例えばメトキシジメチルメチル、トリメチルシリル、 $t$ -ブチルジメチルシリル、トリメチルシリルエトキシメチル(SEM)、メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、テトラヒドロピラニル(THP)等が用いられる。カルボキシル基の保護基としては、例えば低級(C<sub>1</sub>-6)アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 $s$ -ブチル、 $t$ -ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、C<sub>7</sub>-12アルキル(例えばベンジル、フェネチル、4-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1-ナフチルメチル等)が用いられる。また、カルボキシル基を2-オキサゾリン環に変換して保護してもよい。また、保護基の導入及び除

去の方法としては、それ自体公知またはそれに準じる方法(例えば、プロテクティブグループスインオーガニックケミストリー(J. F. W. McOmieら、プレナムプレス社)に記載の方法)が用いられるが、除去方法としては、例えば酸、塩基、還元、紫外線、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等で処理する方法が用いられる。

【0042】前記前記の製造方法において用いられた原料化合物は、例えば、カツリツキー(Katritzky, A. R)、“コンプリヘンシブ ヘテロサイクリック ケミストリー”(COMPREHENSIVE HETEROCYCLIC CHEMISTRY) パーガモンプレス(PERGAMON PRESS)、1984年、第3巻、57-156頁、「新ビタミン学」日本ビタミン学会、昭和44年、131-190頁等に記載の方法またはそれに準じた方法によって製造することができる。また、他の原料化合物はそれ自体公知の方法又はそれに準ずる方法によって製造することができる。前記本発明の各反応によって化合物が遊離の状態で見られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として見られる場合には、常法に従って遊離体又はその他の塩に変換することもできる。このようにして得られる化合物(I)は、反応混合物からそれ自体公知の手段、例えば抽出、濃縮、中和、濾過、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の手段を用いることによって、単離、精製することができる。化合物(I)の塩は、それ自体公知の手段に従い、例えば化合物(I)に無機酸又は有機酸を加えることによって製造することができる。化合物(I)に光学異性体が存在し得る場合、これら個々の光学異性体及びそれら混合物のいずれも当然本発明の範囲に包含されるものであり、所望によりこれらの異性体をそれ自体公知の手段に従い光学分割したり、個別に製造することもできる。また、化合物(I)は水和物であってもよく、水和物及び非水和物のいずれも本発明の範囲に包含されるものである。

【0043】本発明の化合物(I)は、低毒性で安全であり、GRK阻害作用、とりわけ強力なGRK2阻害作用を有するので、動物とりわけ哺乳動物(例えばヒト、サル、ネコ、ブタ、ウマ、ウシ、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ウサギ等)に対して、例えば、心不全、高血圧、肺性心、動脈硬化、人工心肺手術後の心機能低下、冠動脈再建術後の冠動脈硬化、冠動脈バイパス術後のグラフト不全、気管支喘息など、ならびにアドレナリン $\beta$ 受容体やその他のG蛋白共役型受容体との関連が深い疾患、例えば、薬物依存、パーキンソン病、痴呆、末梢動脈閉塞症、糖尿病性腎症、尿失禁、鬱病、肥満などの予防又は治療に有用であり、中でも心不全等の予防又は治療に使用することが望ましい。ここで、心不全の予防という概念には、心筋梗塞、狭心症発作、心臓バイパス術、血栓溶解療法および冠血管再建術後の予後の治療な

どが含まれ、また、心不全の治療という概念には、心不全の進展抑制や重症化抑制、あるいは重症心不全に対する非薬物療法（大動脈内バルーンパンピング、補助人工心臓、バチスタ術、心臓移植等）施行時における心機能の維持なども含まれる。

【0044】本発明の化合物（I）はそのままあるいは薬理学的に許容される担体を配合、賦形剤、希釈剤等を適宜し、経口的又は非経口的に投与することができる。化合物（I）を含有する本発明の製剤は、経口投与する場合の剤形としては、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤を含む）、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等が挙げられ、また、非経口投与する場合の剤形としては、例えば注射剤、注入剤、点滴剤、坐剤、吸入剤（インハレーション）等が挙げられる。また、適当な基剤（例、酪酸の重合体、グリコール酸の重合体、酪酸-グリコール酸の共重合体、酪酸の重合体とグリコール酸の重合体との混合物、ポリグリセロール脂肪酸エステル等）と組合わせ徐放性製剤とすることも有効である。本発明製剤中の化合物（I）の含有量は、製剤の形態に応じて相違するが、通常、製剤全体に対して2ないし85重量%、好ましくは5ないし70重量%である。

【0045】化合物（I）を前記の剤形に製造する方法としては、当該分野で一般的に用いられている公知の製造方法を適用することができる。また、前記の剤形に製造する場合には、必要に応じて、その剤形に製する際に製剤分野において通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、界面活性剤、懸濁化剤、乳化剤等を適宜、適量含有させて製造することができる。例えば、化合物（I）を錠剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を含有させて製造することができ、丸剤及び顆粒剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を含有させて製造することができる。また、散剤及びカプセル剤に製する場合には賦形剤等を、シロップ剤に製する場合には甘味剤等を、乳剤又は懸濁剤に製する場合には懸濁化剤、界面活性剤、乳化剤等を含有させて製造することができる。

【0046】賦形剤の例としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、でんぷん、蔗糖、微結晶セルロース、カンゾウ末、マンニトール、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等が挙げられる。結合剤の例としては、5ないし10重量%デンプンのり液、10ないし20重量%アラビアゴム液又はゼラチン液、1ないし5重量%トラガント液、カルボキシメチルセルロース液、アルギン酸ナトリウム液、グリセリン等が挙げられる。崩壊剤の例としては、でんぷん、炭酸カルシウム等が挙げられる。滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、精製タルク等が挙げられる。甘味剤の例としては、ブドウ糖、果糖、転化糖、ソルビトール、キシリトール、グリセリ

ン、単シロップ等が挙げられる。界面活性剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、ソルビタンモノ脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシシル40等が挙げられる。懸濁化剤の例としては、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ベントナイト等が挙げられる。乳化剤の例としては、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、ポリソルベート80等が挙げられる。更に、化合物（I）を前記の剤形に製造する場合には、所望により、精製分野において通常用いられる着色剤、保存剤、芳香剤、矯味剤、安定剤、粘稠剤等を適量、適量添加することができる。

【0047】化合物（I）を含有する本発明の製剤は、安定かつ低毒性で安全に使用することができる。その1日の投与量は患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路等によって異なるが、例えば心不全の患者に経口投与する場合には、成人（体重約60kg）1日当りの投与量は有効成分（化合物（I））として約1ないし1000mg、好ましくは約3ないし300mg、さら好ましくは約10ないし200mgであり、これらを1回または2ないし3回に分けて投与することができる。本発明の化合物（I）を非経口的に投与する場合は、通常、液剤（例えば注射剤）の形で投与する。その1回投与量は投与対象、対象臓器、症状、投与方法などによっても異なるが、例えば注射剤の形にして、通常体重1kgあたり約0.01mg～約100mg、好ましくは約0.01～約50mg、より好ましくは約0.01～約20mgを静脈注射により投与するのが好都合である。注射剤としては、静脈注射剤のほか、皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉注射剤、点滴注射剤などが含まれ、また持続性製剤としては、イオントフォoresis経皮剤などが含まれる。かかる注射剤は自体公知の方法、すなわち、本発明の化合物（I）を無菌の水性液もしくは油性液に溶解、懸濁または乳化することによって調製される。注射用の水性液としては生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液（例えば、D-ソルビトール、D-マンニトール、塩化ナトリウムなど）などがあげられ、適当な溶解補助剤、例えばアルコール（例えばエタノール）、ポリアルコール（例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール）、非イオン性界面活性剤（例えばポリソルベート80、HCO-50）などと併用してもよい。油性液としては、ゴマ油、大豆油などがあげられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどと併用してもよい。また、緩衝剤（例えば、リン酸緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液）、無痛化剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカインなど）、安定剤（例えば、ヒト血清アルブミン、ポリエチレングリコールなど）、保存剤（例えば、ベンジルアルコール、フェノールなど）などと配合してもよい。調製された注射液は、通常、アンプルに充填される。また、本発明の製剤

(化合物(1))を含有する製剤)は、適宜、通常心不全治療に用いられる薬剤、例えば、ジギタリス、カテコラミン(例、ドブタミン、ドパミン、デノパミン、ザモテロール等)、 $\beta$ 遮断薬(ビソプロロール、カルベジロール等)、硝酸薬(ニトログリセリン等)、ヒドララジン、Ca拮抗薬(アムロジピン等)、ACE阻害薬(エナラプリル等)、AII拮抗薬(カンデサルタン等)、利尿薬(フロセミド等)、PDE阻害薬(ミルリノン等)、Ca感受性増加薬(ピモベンダン等)、血栓溶解薬(t-PA等)、抗凝固薬(ヘパリン、ワルファリン等)、抗血小板薬(アスピリン等)、抗不整脈薬(アミオダロン等)、HMG-CoA還元酵素阻害薬(アトロバスタチン等)、 $\alpha$ 遮断薬(ブラゾシン等)、心房利尿ペプチド、NEP阻害薬(ファシドトリル等)、エンドセリン拮抗薬(ボセンタン等)、アルドステロン拮抗薬(スピロノラクトン等)、パソプレシン拮抗薬(コニバプタン等)、等と併用して、あるいはこれらの医薬成分を適宜配合して使用することが出来る。更に、重症心不全に対する非薬物療法、例えば、補助循環法(大動脈内バルーンポンピング、補助人工心臓等)、バチスタ術、心臓移植等と併用して使用することができる。

#### 【0048】

【発明の実施の形態】本発明をさらに以下の実施例、製剤例及び実験例で詳しく説明するが、これらの例は単なる実施例であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出はTLC

(Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィー)による観察下に行なわれた。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク(Merck)社製の60F254または富士シリシア化学社製のNHを、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法としてUV検出器を採用した。カラム用シリカゲルは同じくメルク社製のキーゼルゲル60(70ないし230メッシュ)またはキーゼルゲル60(230ないし400メッシュ)、もしくは和光純薬社製ワコーゲルC-300(45~75 $\mu$ M)を用いた。カラム用塩基性シリカゲルは富士シリシア化学社製の塩基性シリカNH-DM1020(100ないし200メッシュ)を用いた。NMRスペクトルは内部又

元素分析値C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>·HCl·0.5H<sub>2</sub>Oとして

Calcd.: C, 49.59; H, 5.55; N, 12.85.

Found: C, 49.36; H, 5.71; N, 12.88.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.46-1.62 (1H, m), 1.75-2.03 (3H, m), 2.50 (3H, s), 2.75-2.87 (2H, m), 3.54-3.93 (3H, m), 4.75 (2H, s), 7.25-7.57 (3H, m), 7.75-7.88 (1H, m), 8.01 (1H, s), 8.09-8.29 (1H, br), 8.22 (1H,

は外部基準としてテトラメチルシランを用いてバリアン Gemini 200型スペクトロメーターで測定し、化学シフトを $\delta$ 値で、カップリング定数をHzで示した。IRスペクトルは島津FTZ R-8200型スペクトロメーターで測定した。混合溶媒において( )内に示した数値は各溶媒の容量混合比である。また溶液における%は溶液100ml中のg数を表わす。また参考例、実施例中の記号は次のような意味である。

s : シングレット (singlet)  
d : ダブルレット (doublet)  
t : トリプレット (triplet)  
q : クワルテット (quartet)  
dd : ダブル ダブルレット (double doublet)  
m : マルチプレット (multiplet)  
br : ブロード (broad)  
brs : ブロード シングレット (broad singlet)  
J : カップリング定数 (coupling constant)  
WSC : 水溶性カルボジイミド  
THF : テトラヒドロフラン  
DMF : ジメチルホルムアミド  
DMSO : ジメチルスルホキシド  
HOBt : 1-ヒドロキシベンズトリアゾール

#### 【0049】

##### 【実施例】実施例1 (化合物1の製造)

N-(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチルベンゾチアゾリウムブロミド臭化水素酸塩(500mg)を水(5.0ml)に溶解させ、10%水酸化ナトリウム水溶液(1.43ml)を室温で加え、食塩を加えて反応液を飽和にし、混合物を室温で0.5時間攪拌した。テトラヒドロ-2-フラニルメチルチオ硫酸ナトリウム(600mg)を室温で加え、混合物を同温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに1N塩酸-エーテルを用い、塩酸塩として、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-[(テトラヒドロ-2-フラニルメチル)ジスルファニル]フェニル]ホルムアミド塩酸塩(化合物1)(333mg)を無色アモルファスとして得た。

s), 9.24 (1H, br).

##### 【0050】実施例2 (化合物2の製造)

N-(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチルベンゾチアゾリウムブロミド臭化水素酸塩(600mg)を水(5.0ml)に溶解させ、10%水酸化ナトリウム水溶液(1.70ml)を室温で加え、食塩を加えて反応液を飽和にした。混合物を室温で1時間

攪拌した。1-プロピルチオ硫酸ナトリウム(500mg)を室温に加え、混合物を同温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を

元素分析値 $C_{16}H_{20}N_4OS_2$ として

Calcd.: C, 55.14; H, 5.78; N, 16.08.

Found: C, 55.01; H, 5.72; N, 16.02.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.98 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.63 (2H, sextet,  $J=7.3$  Hz), 2.45 (3H, s), 2.63 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.69 (2H, br s), 6.02 (2H, br s), 6.88 (1H, dd,  $J=7.6, 1.0$  Hz), 7.21 (1H, t,  $J=7.6, 1.4$  Hz), 7.43 (1H, t,  $J=7.7$  Hz), 7.48 (1H, s), 7.87 (1H, dd,  $J=8.1, 1.5$  Hz), 8.12 (1H, s).

IR (KBr) 1667, 1593, 1557, 1470, 1435, 1372, 764  $cm^{-1}$ .

【0051】実施例3 (化合物3の製造)

N-(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチルベンゾチアゾリウム プロミド 臭化水素酸塩 (6

元素分析値 $C_{17}H_{22}N_4OS$ として

Calcd.: C, 61.79; H, 6.71; N, 16.95.

Found: C, 61.53; H, 6.79; N, 16.93.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.94 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.34-1.67 (4H, m), 2.45 (3H, s), 2.86 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.69 (2H, br), 6.03 (2H, br s), 6.84 (1H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.07-7.16 (1H, m), 7.29-7.39 (2H, m), 7.49 (1H, s), 8.08 (1H, s).

IR (KBr) 1665, 1591, 1559, 1472, 1435, 1372, 762  $cm^{-1}$ .

【0052】実施例4 (化合物4の製造)

2-テトラヒドロ-2-フラニルエタノール (279mg) のテトラヒドロフラン (5.0ml) 溶液にトリエチルアミン (1.0ml) を室温に加え、メタンスルホンクロリド (0.28ml) を0°Cで加えた。混合物を0°Cで10分間及び室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、メタンスルホン酸

元素分析値 $C_{19}H_{24}N_4O_2S$ として

Calcd.: C, 61.26; H, 6.49; N, 15.04.

Found: C, 60.99; H, 6.47; N, 15.03.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.39-1.56

行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-(プロピルジスルファニル)フェニル]ホルムアミド (化合物2) (295mg) を無色結晶として得た。

mp 115-117°C.

00mg) を水 (5.0ml) に溶解させ、10%水酸化ナトリウム水溶液 (1.70ml) を室温に加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。1-ヨードブタン (264mg) のエタノール溶液 (5.0ml) を室温に加え、混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-(ブチルスルファニル)フェニル]ホルムアミド (化合物3) (334mg) を無色結晶として得た。

mp 115-117°C.

2-テトラヒドロ-2-フラニルエチル (614mg) を得た。N-(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチルベンゾチアゾリウム プロミド 臭化水素酸塩 (500mg) を水 (5.0ml) に溶解させ、10%水酸化ナトリウム水溶液 (1.43ml) を室温に加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。メタンスルホン酸2-テトラヒドロ-2-フラニルエチル (614mg) のエタノール溶液 (5.0ml) を室温に加え、混合物を室温で13.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-[(2-テトラヒドロ-2-フラニルエチル)スルファニル]フェニル]ホルムアミド (化合物4) (302mg) を無色結晶として得た。

mp 122-124°C.

(1H, m), 1.73-2.10 (5H, m), 2.

4.5 (3H, s), 2.85-3.12 (2H, m), 3.68-3.98 (3H, m), 4.67 (2H, br), 6.01 (2H, br), 6.83 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.07-7.17 (1H, m), 7.33-7.37 (2H, m), 7.49 (1H, s), 8.08 (1H, s).

IR (KBr) 1667, 1593, 1557, 1472, 1435, 1372, 1059, 764, 731  $\text{cm}^{-1}$ .

【0053】実施例5 (化合物5の製造)

N-(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチルベンゾチアゾリウム プロミド 臭化水素酸塩 (499mg) を水 (4.0ml) に溶解させ、10%水酸

元素分析値  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$  として

Calcd.: C, 60.73; H, 6.37; N, 17.71.

Found: C, 60.60; H, 6.29; N, 17.77.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.64 (2H, sextet,  $J=7.4$  Hz), 2.45 (3H, s), 2.84 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 4.70 (2H, br), 6.01 (2H, br), 6.85 (1H, d,  $J=6.8$  Hz), 7.08-7.16 (1H, m), 7.29-7.39 (2H, m), 7.49 (1H, s), 8.08 (1H, s).

IR (KBr) 1665, 1591, 1564, 1472, 1435, 1372  $\text{cm}^{-1}$ .

【0054】実施例6 (化合物6の製造)

N-(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチルベンゾチアゾリウム プロミド 臭化水素酸塩 (798mg) を水 (8.0ml) に溶解させ、10%水酸

元素分析値  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$  として

Calcd.: C, 59.38; H, 6.75; N, 15.39.

Found: C, 59.30; H, 6.82; N, 15.37.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44-1.67 (6H, m), 2.45 (3H, s), 2.83 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 3.66 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 4.70 (2H, s), 6.06 (2H, br), 6.95 (1H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.15 (1H, td,  $J=7.1, 2.2$  Hz), 7.25-7.38 (2H, m), 7.49 (1H, s), 8.08 (1H, s).

IR (KBr) 3333, 1661, 1593, 1559, 1474, 1435, 1372, 763, 731  $\text{cm}^{-1}$ .

【0055】実施例7 (化合物7の製造)

N-(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチルベンゾチアゾリウム プロミド 臭化水素酸塩 (7

元素分析値  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  として

Calcd.: C, 59.68; H, 6.51; N, 13.92.

Found: C, 59.47; H, 6.49; N, 14.00.

化ナトリウム水溶液 (1.43ml) を室温に加えた。混合物を室温で30分間攪拌した。エタノール (2.0ml) 及び1-ヨウ化プロピル (0.17ml) を室温で続けて加えた。さらに混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、乾燥のため、無水硫酸マグネシウムを加えた。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-エーテルから再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-(プロピルスルファニル)フェニル]ホルムアミド (化合物5) (164mg) を無色結晶として得た。  
mp 132-135°C.

化ナトリウム水溶液 (2.3ml) を室温に加えた。混合物を室温で30分間攪拌した。酢酸5-ブロモペンチル (0.38ml) のエタノール溶液 (5.0ml) を室温に加えた。さらに混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらにエーテルから再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-[(5-ヒドロキシペンチル)スルファニル]フェニル]ホルムアミド (化合物6) (172mg) を無色結晶として得た。  
mp 112-114°C.

98mg) を水 (8.0ml) に溶解させ、10%水酸化ナトリウム水溶液 (2.3ml) を室温に加えた。混合物を室温で30分間攪拌した。酢酸5-ブロモペンチル (0.38ml) のエタノール (5.0ml) 溶液を室温に加えた。さらに混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらにエーテル-ヘキサンから再結晶を行い、酢酸5-[2-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル] (ホルミル) アミノ]フェニル]スルファニル]ペンチル (化合物7) (273mg) を無色結晶として得た。  
mp 76°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43–1.73 (6H, m), 2.05 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.86 (2H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.07 (2H, t,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 4.67 (2H, br), 6.01 (2H, br), 6.86 (1H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 7.13 (1H, td,  $J=7.1, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.29–7.40 (2H, m), 7.49 (1H, s), 8.08 (1H, s). IR (KBr) 1736, 1663, 1593, 1559, 1472, 1435, 1370, 1246  $\text{cm}^{-1}$ .

【0056】実施例8 (化合物8の製造)

N-(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチルベンゾチアゾリウム ブロミド 臭化水素酸塩 (9

元素分析値  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ として

Calcd.: C, 51.51; H, 6.23; N, 14.13.

Found: C, 51.15; H, 6.31; N, 14.79.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.02–1.16 (3H, m), 2.50 (3H, s), 3.13 (2H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 3.33–3.53 (4H, m), 4.70 (2H, s), 7.28–7.57 (4H, m), 7.99 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.21 (1H, br), 9.10–9.21 (1H, br).

【0057】実施例9 (化合物9の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩 (1.50 g) をアセトン (30 ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (1.47 g) 及び2-(3-エトキシプロポキシ)アニリン (2.89 g) のアセトン (20 ml) 溶液を室温でそれぞれ加えた。混合物を60°Cで4時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出した。これらの有機層を併せ、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル] -N-[2-(3-エトキシプロポキシ)フェニル]アミン (化合物9) (1.21 g) を茶色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.17 (3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2.05 (2H, quint,  $J=$

元素分析値  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$ として

Calcd.: C, 62.77; H, 7.02; N, 16.27.

Found: C, 62.60; H, 7.26; N, 16.24.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.19 (3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1.96 (2H, quint,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 2.43 (3H, s), 3.47 (2H, q,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.52 (2H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 4.01 (2H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 4.68 (2H, s), 6.01 (2H, br

97 mg) を水 (5.0 ml) に溶解させ、10%水酸化ナトリウム水溶液 (2.86 ml) を室温に加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。2-ブロモエチルエチルエーテル (1.0 ml) のエタノール (5.0 ml) 溶液を室温に加えた。さらに混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに1N塩酸-エーテルを用い、塩酸塩とし、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-[ (2-エトキシエチル)スルファニル]フェニル]ホルムアミド塩酸塩 (化合物8) (274 mg) を淡黄色アモルファスとして得た。

6.3 Hz), 2.53 (3H, s), 3.46 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.55 (2H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 4.10 (2H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 4.17 (2H, brs), 5.51 (2H, brs), 6.73–6.94 (4H, m), 8.12 (1H, s), NHは同定していない。

IR (KBr) 1597, 1561, 1508, 1451, 1248, 1125  $\text{cm}^{-1}$ .

【0058】実施例10 (化合物10の製造)

無水酢酸 (1.60 ml) にギ酸 (0.78 ml) を室温に加え、混合物を65°Cで2時間攪拌した。空冷後、テトラヒドロフラン (10 ml) で希釈した。N-[ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル] -N-[2-(3-エトキシプロポキシ)フェニル]アミン (1.19 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液を0°Cに加えた。混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンから再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-(3-エトキシプロポキシ)フェニル]ホルムアミド (化合物10) (0.74 g) を無色結晶として得た。

mp 102–103°C.

s), 6.87–6.99 (3H, m), 7.28–7.36 (1H, m), 7.51 (1H, s), 8.12 (1H, s).

IR (KBr) 1667, 1595, 1505, 1456, 1435, 1273, 1119  $\text{cm}^{-1}$ .

【0059】実施例11 (化合物11の製造)



N-(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチルベンゾチアゾリウム ブロミド 臭化水素酸塩 (643mg) を水 (6.0ml) に溶解させ、10%水酸化ナトリウム水溶液 (1.70ml) を室温で加えた。混合物を室温で0.5時間攪拌した。1-ブロモ-2-(2-メトキシエトキシ)エタン (0.29ml) のエタノール (6.0ml) 溶液を加え、混合物を室温で13.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、その混合物を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。水

元素分析値  $C_{18}H_{24}N_4O_3S$  として

Calcd.: C, 57.43; H, 6.43; N, 14.88.

Found: C, 57.51; H, 6.32; N, 14.91.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.46 (3H, s), 3.11 (2H, t, J=6.8Hz), 3.38 (3H, s), 3.51-3.67 (6H, m), 4.69 (2H, br), 6.02 (2H, br), 6.84 (1H, d, J=8.4Hz), 7.13 (1H, td, J=7.2, 2.1Hz), 7.30-7.41 (2H, m), 7.49 (1H, s), 8.06 (1H, s).

IR (KBr) 1661, 1593, 1472, 1435, 1103 cm<sup>-1</sup>.

【0060】実施例12 (化合物12の製造)

N-(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチルベンゾチアゾリウム ブロミド 臭化水素酸塩 (603mg) を水 (6.0ml) に溶解させ、10%水酸

元素分析値  $C_{22}H_{24}N_4O_2S$  として

Calcd.: C, 64.68; H, 5.92; N, 13.71.

Found: C, 64.59; H, 5.94; N, 13.66.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.45 (3H, s), 3.10 (2H, t, J=6.7Hz), 3.64 (2H, t, J=6.6Hz), 4.53 (2H, s), 4.68 (2H, br), 6.01 (2H, br), 6.83 (1H, d, J=7.8Hz), 7.13 (1H, t, J=6.8Hz), 7.27-7.35 (7H, m), 7.47 (1H, s), 8.07 (1H, s).

IR (KBr) 1663, 1591, 1472, 1435 cm<sup>-1</sup>.

【0061】実施例13 (化合物13の製造)

N-(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メ

元素分析値  $C_{15}H_{18}N_4OS_2 \cdot H_2O$  として

Calcd.: C, 51.11; H, 5.72; N, 15.90.

Found: C, 50.81; H, 5.42; N, 15.50.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.20 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.93 (2H, s), 4.71 (2H, br), 6.03 (2H, br), 6.91 (1H, d, J=7.2Hz), 7.22 (1H, t, J=7.2Hz), 7.40 (1H, t, J=7.5Hz), 7.49 (1H, d-like), 7.

層を酢酸エチルで抽出した。これらの有機層を併せ、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンから再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-[[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]スルファニル]フェニル]ホルムアミド (化合物11) (494mg) を無色結晶として得た。  
mp 85-86°C.

化ナトリウム水溶液 (1.59ml) を室温で加えた。混合物を室温で1.5時間攪拌した。ベンジル2-ブロモエチルエーテル (0.32ml) のエタノール溶液 (6.0ml) を加え、混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、その混合物を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンから再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-[[2-(ベンジルオキシ)エチル]スルファニル]フェニル]ホルムアミド (化合物12) (515mg) を無色結晶として得た。  
mp 108.5-109.5°C.

チルベンゾチアゾリウム ブロミド 臭化水素酸塩 (624mg) をエタノール (10ml) に懸濁させ、ナトリウムメトキシド (242mg) を室温で加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。クロロメチルメチルスルフィド (0.19ml) を加え、混合物を室温で19時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらにエタノールから再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-[[メチルスルファニル]メチル]スルファニル]フェニル]ホルムアミド (化合物13) (26mg) を無色結晶として得た。  
mp 130-132°C.

51 (1H, s), 8.13 (1H, s).  
IR (KBr) 1661, 1591, 1472, 1435 cm<sup>-1</sup>.

【0062】実施例14 (化合物14の製造)

N-(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチルベンゾチアゾリウム ブロミド 臭化水素酸塩 (6



47mg)を水(7.0ml)に溶解させ、10%水酸化ナトリウム水溶液(1.71ml)を室温で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。クロロメチルプロピルスルフィド(533mg)のエタノール溶液(7.0ml)を加え、混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、その混合物を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出した。これらの有機層を併せ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し

元素分析値  $C_{17}H_{22}N_4OS_2 \cdot 1.5H_2O$  として

Calcd. : C, 52.42; H, 6.47; N, 14.38.

Found : C, 52.38; H, 6.17; N, 14.13.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.00 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.63 (2H, sextet,  $J=7.1$  Hz), 2.46 (3H, s), 2.63 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.96 (2H, s), 4.69 (2H, br), 6.03 (2H, br), 6.88 (1H, dd,  $J=7.6, 1.6$  Hz), 7.21 (1H, t,  $J=7.4$  Hz), 7.39 (1H, t,  $J=6.9$  Hz), 7.49-7.51 (1H, m), 7.51 (1H, s), 8.12 (1H, s).

IR (KBr) 1663, 1591, 1472, 1435  $cm^{-1}$ .

#### 【0063】実施例15 (化合物15の製造)

N-(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチルベンゾチアゾリウム ブロミド 臭化水素酸塩(500mg)を水(5.0ml)に溶解させ、10%水酸化ナトリウム水溶液(1.43ml)を室温で加えた。混合物を室温で0.5時間攪拌した。ベンジルクロロメチルスルフィド(309mg、テトラヒドロフランを含む)のエタノール(5.0ml)溶液を室温で加え、混合物を室温で15.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに1N塩酸-エーテルを用い、塩酸塩とし、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル(2-ベンジルスルファニルメチルスルファニルフェニル)ホルムアミド塩酸塩(化合物15)(241mg)を無色アモルファスとして得た。 $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.44 (3H, s), 3.82 (2H, s), 4.07 (2H, s), 4.73 (2H, br), 7.29-7.57 (1H, m), 8.01 (1H, s), 8.21 (1H, s).

#### 【0064】実施例16 (化合物16の製造)

N-(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチルベンゾチアゾリウム ブロミド 臭化水素酸塩(640mg)をエタノール(15ml)に懸濁させ、ナトリウムメトキシド(248mg)を室温で加えた。混合

た。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンから再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-[[[(プロピルスルファニル)メチル]スルファニル]フェニル]ホルムアミド(化合物14)(219mg)を黄色結晶として得た。  
mp 114-117°C.

物を室温で0.5時間攪拌した。クロロメチルチオシアナート(0.18ml)を加え、混合物を室温で17時間さらに80°Cで4時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出した。これらの有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、[[2-[[[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル](ホルミル)アミノ]フェニル]スルファニル]メチルチオシアナート(化合物16)(76mg)を無色アモルファスとして得た。

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.47 (3H, s), 4.69 (2H, br), 4.94 (2H, s), 6.06 (2H, br), 6.89 (1H, dd,  $J=7.6, 1.4$  Hz), 7.21 (1H, t,  $J=7.4, 1.5$  Hz), 7.38 (1H, t,  $J=7.7, 1.4$  Hz), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, dd,  $J=8.0, 1.4$  Hz), 8.10 (1H, s). IR (KBr) 1663, 1593, 1474, 1435  $cm^{-1}$ .

#### 【0065】実施例17 (化合物17の製造)

N-(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチルベンゾチアゾリウム ブロミド 臭化水素酸塩(624mg)をエタノール(15ml)に懸濁させ、ナトリウムメトキシド(242mg)を室温で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。クロロメチルフェニルスルフィド(0.30ml)を加え、混合物を室温で19.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した。混合物を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-[[[(フェニルスルファニル)メチル]スルファニル]フェニル]ホルムアミド(化合物17)(228mg)を無色結晶として得た。

mp 119°C.

元素分析値  $C_{20}H_{20}N_4OS_2 \cdot 0.5H_2O$  として

Calcd. : C, 59.23; H, 5.22; N, 13.82.

Found : C, 59.38; H, 5.24; N, 13.59.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.45 (3H, s), 4.29 (2H, s), 4.60 (2H, br), 5.94 (2H, br), 6.84 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.16-7.52 (9H, m), 8.04 (1H, s).

IR (KBr) 1661, 1591, 1474, 1439  $cm^{-1}$ .

【0066】実施例18 (化合物18の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩 (1.50 g) をアセトン (30 ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (1.47 g) 及び2-[(テトラヒドロ-2-フラニルメトキシ)メチル]アニリン (2.06 g) のアセトン (20 ml) 溶液を室温でそれぞれ加えた。混合物を65°Cで4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-[(テトラヒドロ-2-フラニルメトキシ)メチル]フェニル]アミン (化合物18) (772 mg) をアモルファスとして得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.39-1.50 (1H, m), 1.70-1.92 (3H, m), 2.51 (3H, s), 3.33 (1H, dd,  $J=10.4, 7.6$  Hz), 3.50 (1H, dd,  $J=10.4, 3.4$  Hz), 3.61-3.73 (2H, m),

元素分析値  $C_{19}H_{24}N_4O_3$  として

Calcd. : C, 64.03; H, 6.79; N, 15.72.

Found : C, 64.01; H, 6.76; N, 15.71.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.52-1.61 (1H, m), 1.81-2.00 (3H, m), 2.46 (3H, s), 3.39 (1H, dd,  $J=10.0, 6.2$  Hz), 3.44 (1H, dd,  $J=10.2, 3.6$  Hz), 3.70-3.91 (2H, m), 3.98-4.06 (1H, m), 4.26 (1H, d,  $J=14.8$  Hz), 4.63 (1H, d,  $J=14.6$  Hz), 4.74 (2H, s), 6.04 (2H, br), 6.95 (1H, dd,  $J=7.4, 1.8$  Hz), 7.33 (1H, td,  $J=7.4, 2.2$  Hz), 7.39 (1H, td,  $J=7.4, 1.8$  Hz), 7.50 (1H, dd,  $J=7.2, 2.0$  Hz), 7.54 (1H, s), 8.17 (1H, s). IR (KBr) 1661, 1593, 1557, 1456, 1435, 1373, 1080  $cm^{-1}$ .

【0068】実施例20 (化合物20の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩 (1.50 g) をアセトン (20 ml) に

3.99 (1H, qd,  $J=7.0, 3.4$  Hz), 4.19 (2H, d,  $J=4.4$  Hz), 4.53 (1H, d,  $J=13.0$  Hz), 4.59 (1H, d,  $J=13.2$  Hz), 5.23 (1H, t-like), 5.47 (2H, brs), 6.72-6.79 (2H, m), 7.09 (1H, d,  $J=6.6$  Hz), 7.25 (1H, td,  $J=7.7, 1.6$  Hz), 8.14 (1H, s).

IR (KBr) 1588, 1564, 1516, 1454, 1427, 1076, 748  $cm^{-1}$ .

【0067】実施例19 (化合物19の製造)

無水酢酸 (1.23 ml) にギ酸 (0.60 ml) を室温で加え、混合物を60°Cで2時間攪拌した。空冷後、テトラヒドロフラン (10 ml) で希釈した。N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-[(テトラヒドロ-2-フラニルメトキシ)メチル]フェニル]アミン (0.95 g) のテトラヒドロフラン溶液 (15 ml) を0°Cで加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらにエーテルから再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-[(テトラヒドロ-2-フラニルメトキシ)メチル]フェニル]ホルムアミド (化合物19) (762 mg) を無色結晶として得た。

mp 99-100°C.

懸濁させ、炭酸カリウム (1.47 g) 及び2-[(ベンジルスルファニル)メチル]アニリン (2.03 g) のアセトン (30 ml) 溶液を室温でそれぞれ加えた。混合物を65°Cで4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-(ベンジルスルファニルメチル)フェニル]アミン (化合物20) (708 mg) をアモルファスとして得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.55 (3H, s), 3.58 (2H, s), 3.59 (2H, s), 4.11 (2H, s), 5.24 (1H, br), 5.32 (2H, brs), 6.73-6.82 (2H, m), 7.04 (1H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.22-7.33 (6H, m), 8.11 (1H, s).

【0069】実施例21 (化合物21の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩(1.0g)、(E)-3-フェニル-2-プロペニル-2-アミノ安息香酸(0.9g)、炭酸カリウム(1.1g)、アセトン(30ml)の混合物を7時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを加えて、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残渣をシ

元素分析値 $C_{22}H_{22}N_4O_2$ として

Calcd. : C, 70.57; H, 5.92; N, 14.96.

Found : C, 70.46; H, 5.82; N, 15.04.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.52 (3H, s), 4.23 (2H, d,  $J=4.8$  Hz), 4.91 (1H, dd,  $J=1.2, 6.6$  Hz), 5.32 (2H, br), 6.36 (1H, dt,  $J=6.2, 15.8$  Hz), 6.681 (1H, s), 6.63-6.88 (2H, m), 7.12-7.55 (6H, m), 7.72 (1H, t-like), 8.02 (1H, dd,  $J=1.4, 8.8$  Hz), 8.14 (1H, s).

【0070】実施例22 (化合物22の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩(10.6g)をアセトン(250ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(10.4g)及びアントラ

元素分析値 $C_{14}H_{16}N_4O_2$ として

Calcd. : C, 61.75; H, 5.92; N, 20.58.

Found : C, 61.58; H, 5.91; N, 20.58.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.52 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.24 (2H, d,  $J=5.2$  Hz), 5.20 (2H, brs), 6.68-6.79 (2H, m), 7.40 (1H, td,  $J=7.8, 1.6$  Hz), 7.70 (1H, t-like), 7.95 (1H, dd,  $J=8.2, 1.8$  Hz), 8.15 (1H, s).

IR (KBr) 3441, 1682, 1661, 1601, 1576, 1514, 1466, 1456, 1427, 1267, 1242, 741  $cm^{-1}$ .

【0071】実施例23 (化合物23の製造)

2-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)

元素分析値 $C_{16}H_{21}N_5O$ として

Calcd. : C, 64.19; H, 7.07; N, 23.39.

Found : C, 63.93; H, 7.18; N, 23.16.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.98 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.62 (2H, sextet,  $J=7.2$  Hz), 2.51 (3H, s), 3.36 (2H, td,  $J=7.2, 5.8$  Hz), 4.20 (2H, d,  $J=5.2$  Hz), 5.26 (2H, brs), 6.09 (1H, br), 6.71 (1H, t,  $J=7.5$  Hz), 6.76 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.28-7.37 (2H, m), 7.58 (1H, t-like), 8.13 (1H, s).

リカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、(E)-3-フェニル-2-プロペニル-2-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]アミノ安息香酸(化合物21)(0.65g)を無色結晶として得た。  
mp 165-166°C

ニル酸メチル(11.3g)を室温でそれぞれ加えた。混合物を70°Cで16時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、析出した結晶を酢酸エチルで洗浄し、2-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]アミノ安息香酸メチル(化合物22)(4.98g)を無色結晶として得た。母液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、濃縮後、析出した結晶を酢酸エチルで洗浄し、同化合物(2.46g)を無色結晶として得た。合計収量: 7.44g。  
mp 185-187°C (分解.)

メチル]アミノ安息香酸メチル(606mg)、1-ブロピルアミン(12ml)及び1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(0.67ml)の混合物を111時間加熱還流した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、濃縮後、析出した結晶を酢酸エチルで洗浄し、2-[[4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]アミノ]-N-ブロピル安息香酸アミド(化合物23)(424mg)を無色針状結晶として得た。  
mp 197-198°C.

IR (KBr) 1634, 1593, 1559, 1516, 1453, 1424, 1285, 748  $cm^{-1}$ .

【0072】実施例24 (化合物24の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩(1.50g)をアセトン(10ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(1.47g)及び2-アミノフェニルフェニルスルフィド(2.13g)のアセトン溶液(20ml)を室温でそれぞれ加えた。混合物を65°Cで6時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、

残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を併せ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結

元素分析値  $C_{18}H_{18}N_4S \cdot 0.17H_2O$  として

Calcd. : C, 66.42; H, 5.68; N, 17.21.

Found : C, 66.71; H, 5.57; N, 16.91.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.48 (3H, s), 4.11 (2H, d,  $J=5.6$  Hz), 4.77 (3H, br), 6.78 (1H, dd,  $J=8.0, 1.0$  Hz), 6.86 (1H, td,  $J=7.5, 1.1$  Hz), 7.02-7.08 (2H, m), 7.12-7.22 (3H, m), 7.37 (1H, td,  $J=7.9, 1.2$  Hz), 7.57 (1H, dd,  $J=7.5, 1.7$  Hz), 8.04 (1H, s).

IR (KBr) 1590, 1568, 1499, 1478, 1451, 1420  $cm^{-1}$ .

#### 【0073】実施例25 (化合物25の製造)

無水酢酸 (2.2 ml) ヘギ酸 (1.1 ml) を室温で

元素分析値  $C_{19}H_{18}N_4OS$  として

Calcd. : C, 65.12; H, 5.18; N, 15.99.

Found : C, 65.25; H, 5.30; N, 16.18.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.44 (3H, s), 4.71 (2H, br), 5.95 (2H, br), 6.92-6.96 (1H, m), 7.12-7.38 (8H, m), 7.53 (1H, s), 8.07 (1H, s).

IR (KBr) 1663, 1593, 1474, 1439  $cm^{-1}$ .

#### 【0074】実施例26 (化合物26の製造)

無水酢酸 (2.2 ml) ヘギ酸 (1.1 ml) を室温で滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物をテトラヒドロフラン (5.0 ml) で希釈した。N-[(4-ア

元素分析値  $C_{20}H_{18}N_4O_2S \cdot 0.1H_2O$  として

Calcd. : C, 63.17; H, 4.82; N, 14.73.

Found : C, 63.04; H, 4.78; N, 14.64.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.56 (3H, s), 4.76 (2H, s), 6.97-7.02 (1H, m), 7.15-7.35 (8H, m), 7.85 (1H, s), 8.07 (1H, s), 9.64 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 10.01 (1H, br d,  $J=9.6$  Hz).

IR (KBr) 1705, 1659, 1599, 1572, 1476, 1441, 1429, 1360, 1217  $cm^{-1}$ .

#### 【0075】実施例27 (化合物27の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン、臭化水素酸塩 (1.62 g) をアセトン (20 ml) に

晶を行い、N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-(フェニルスルファニル)フェニル]アミン (化合物24) (976 mg) を無色結晶として得た。

mp 152-153°C.

滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物をテトラヒドロフラン (5.0 ml) で希釈した。N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-(フェニルスルファニル)フェニル]アミン (643 mg) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解させ、0°Cで滴下した。混合物を室温で19時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-(フェニルスルファニル)フェニル]ホルムアミド (化合物25) (444 mg) を無色結晶として得た。

mp 117-122°C.

ミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-(フェニルスルファニル)フェニル]アミン (643 mg) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解させ、0°Cで滴下した。混合物を室温で19時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、5-[(ホルミル)-2-(フェニルスルファニル)アニリノ]メチル]-2-メチル-4-ピリミジニルホルムアミド (化合物26) (137 mg) を無色結晶として得た。

mp 131-132°C.

懸濁させ、炭酸カリウム (1.58 g) 及び2-アミノフェニル-(4-ブロモフェニル)スルフィド (2.40 g) のアセトン溶液 (30 ml) を室温でそれぞれ加えた。混合物を70°Cで17時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-エーテルで再結晶を行い、N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-(4-ブロモフェニルスルファニル)フェニル]アミン (化合物27) (1.08 g) を無色結晶として得た。

mp 137-138°C.

元素分析値  $C_{18}H_{17}BrN_4S \cdot 0.25H_2O$  として

Calcd.: C, 53.27; H, 4.35; N, 13.81.

Found: C, 52.97; H, 4.61; N, 13.57.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.50 (3H, s), 4.13 (2H, d,  $J=5.4$  Hz), 4.78 (1H, t-like), 4.88 (2H, br), 6.80 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 6.85-6.93 (3H, m), 7.29-7.43 (3H, m), 7.54 (1H, dd,  $J=7.4, 1.8$  Hz), 8.06 (1H, s).

IR (KBr) 1640, 1590, 1566, 1501, 1471, 1451, 1422, 1007, 748  $cm^{-1}$ .

【0076】実施例28 (化合物28の製造)

無水酢酸 (1.03ml) ヘギ酸 (0.50ml) を室温で滴下し、60°Cで2時間攪拌した。空冷後、テトラ

元素分析値  $C_{19}H_{17}BrN_4OS$  として

Calcd.: C, 53.15; H, 3.99; N, 13.05.

Found: C, 53.01; H, 3.96; N, 12.92.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.43 (3H, s), 4.72 (2H, s), 5.96 (2H, br), 6.99-7.10 (3H, m), 7.13-7.18 (1H, m), 7.22-7.31 (2H, m), 7.42-7.49 (2H, m), 7.52 (1H, s), 8.07 (1H, s).

IR (KBr) 1667, 1591, 1559, 1472, 1435, 1009  $cm^{-1}$ .

【0077】実施例29 (化合物29の製造)

無水酢酸 (1.03ml) ヘギ酸 (0.50ml) を室温で滴下し、60°Cで2時間攪拌した。空冷後、テトラヒドロフラン (5.0ml) で希釈した。N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-(4-ブロモフェニルスルファニル)フェニル]アミン (975mg) をテトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、0°Cで滴下した。混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-エーテルで再結晶を行い、5-[[2-(4-ブロモフェニルスルファニル)](ホルミル)アニリノ]メチル]-2-メチル-4-ピリミジニルホルムアミド (化合物29) (190mg) を無色結晶として得た。

mp 154-155°C.

mp 163°C.

元素分析値  $C_{20}H_{17}BrN_4O_2S$  として

Calcd.: C, 52.52; H, 3.75; N, 12.25.

Found: C, 52.50; H, 3.94; N, 12.02.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.56 (3H, s), 4.77 (2H, s), 6.98-7.09 (3H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.35-7.46 (2H, m), 7.83 (1H, s), 8.08 (1H, s), 9.62 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 9.93 (1H, d-like).

IR (KBr) 1705, 1655, 1572, 1474, 1447, 1427, 1360, 1217, 731, 667  $cm^{-1}$ .

【0078】実施例30 (化合物30の製造)

元素分析値  $C_{19}H_{17}BrN_4S \cdot HCl \cdot H_2O$  として

Calcd.: C, 47.17; H, 4.17; N, 11.58.

Found: C, 47.27; H, 4.09; N, 11.49.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.68 (3H, s), 4.78 (2H, s), 7.06 (2H, d,  $J$

(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル [2-(4-ブロモフェニルスルファニル)フェニル]ホルムアミド (101mg) をエタノール (10ml) に溶解させ、1N塩酸を加えた。混合物を室温で5分間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、エタノール-エーテルを用いて再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル [2-(4-ブロモフェニルスルファニル)フェニル]ホルムアミド塩酸塩 (化合物30) (40mg) を無色結晶として得た。

mp 147-150°C.

=8.4 Hz), 7.18-7.22 (1H, m), 7.38-7.39 (2H, m), 7.52 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.66 (2H, br), 8.10 (1H, s), 8.60 (2H, br). IR (KBr) 1661, 1601, 1472, 1348 cm<sup>-1</sup>.

【0079】実施例31 (化合物31の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩 (5.14 g) をアセトン (40 ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (5.02 g) 及び2-アミノフェニル-(2-メトキシフェニル)スルフィド (8.40 g) のアセトン溶液 (80 ml) を室温でそれぞれ

元素分析値 C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S として

Calcd.: C, 64.75; H, 5.72; N, 15.90.

Found: C, 64.56; H, 5.73; N, 15.64.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.48 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.12 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.87 (2H, br), 4.92 (1H, t-like), 6.64 (1H, dd, J=7.9, 1.7 Hz), 6.74-6.89 (4H, m), 7.12 (1H, td, J=7.8, 1.6 Hz), 7.37 (1H, td, J=7.8, 1.6 Hz), 7.57 (1H, dd, J=7.5, 1.7 Hz), 8.05 (1H, s).

IR (KBr) 1588, 1572, 1499, 1476, 1451, 1433, 1240, 748 cm<sup>-1</sup>.

【0080】実施例32 (化合物32の製造)

無水酢酸 (6.9 ml) ヘギ酸 (3.4 ml) を室温で滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物をテトラヒ

元素分析値 C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S として

Calcd.: C, 63.14; H, 5.30; N, 14.73.

Found: C, 62.94; H, 5.36; N, 14.74.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.45 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.80 (2H, br), 5.98 (2H, br), 6.85 (1H, d, J=7.2 Hz), 6.90-6.96 (2H, m), 7.07 (1H, td, J=7.4, 1.9 Hz), 7.14-7.22 (3H, m), 7.36 (1H, td, J=7.7, 1.8 Hz), 7.54 (1H, s), 8.13 (1H, s).

IR (KBr) 1663, 1591, 1476, 1435, 1275, 1246, 754, 731 cm<sup>-1</sup>.

【0081】実施例33 (化合物33の製造)

無水酢酸 (6.9 ml) ヘギ酸 (3.4 ml) を室温で滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物をテトラヒ

元素分析値 C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S として

Calcd.: C, 61.75; H, 4.94; N, 13.72.

Found: C, 61.78; H, 4.99; N, 13.68.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.56 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.84 (2H, s),

加えた。混合物を65℃で64.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-[(2-メトキシフェニル)スルファニル]フェニル]アミン (化合物31) (2.94 g) を無色結晶として得た。

mp 127-128℃.

ドロフラン (10 ml) で希釈した。N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-[(2-メトキシフェニル)スルファニル]フェニル]アミン (4.03 g) をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解させ、0℃で滴下した。混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-(2-メトキシフェニルスルファニル)フェニル]ホルムアミド (化合物32) (2.26 g) を無色結晶として得た。

mp 128-130℃.

ドロフラン (10 ml) で希釈した。N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-[(2-メトキシフェニル)スルファニル]フェニル]アミン (4.03 g) をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解させ、0℃で滴下した。混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、[4-(ホルミルアミノ)-2-メチル-5-ピリミジニル][2-[(2-メトキシフェニル)スルファニル]フェニル]ホルムアミド (化合物33) (680 mg) を無色結晶として得た。

mp 126℃.

6.88-6.95 (3H, m), 7.07-7.17 (2H, m), 7.20-7.39 (3H, m), 7.

85 (1H, s), 8.12 (1H, s), 9.64 (1H, d, J=9.2 Hz), 10.00 (1H, d-like).

IR (KBr) 1707, 1659, 1574, 1476, 1447, 1429, 1275, 1244, 1217  $\text{cm}^{-1}$ .

【0082】実施例34 (化合物34の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩 (3.14 g) をアセトン (30 ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (3.07 g) 及び2-アミノフェニル-4'-メトキシフェニルエーテル (4.78

元素分析値  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$  として

Calcd.: C, 66.42; H, 6.10; N, 16.31.

Found: C, 66.66; H, 6.36; N, 16.03.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.51 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.20 (2H+1H, s), 5.35 (2H, brs), 6.69-6.94 (7H, m), 7.03 (1H, td, J=7.1, 2.4 Hz), 8.12 (1H, s).

IR (KBr) 1593, 1561, 1505, 1454, 1441, 1244, 1213, 739  $\text{cm}^{-1}$ .

【0083】実施例35 (化合物35の製造)

N-[ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル] -N-[2- (4-メトキシフェノキシ) フェニル] アミン (0.96 g) をアセトン (15 ml) に溶解させ、4-ホルミル-2-メチル-1, 3, 4-チ

元素分析値  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$  として

Calcd.: C, 65.12; H, 5.60; N, 15.19.

Found: C, 65.09; H, 5.30; N, 14.91.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.42 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.75 (2H, s), 5.86 (2H, br), 6.69-6.75 (2H, m), 6.80-6.86 (3H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.21-7.29 (1H, m), 7.60 (1H, s), 8.24 (1H, s).

IR (KBr) 1665, 1593, 1505, 1495, 1456, 1439, 1235, 1209  $\text{cm}^{-1}$ .

【0084】実施例36 (化合物36の製造)

N-[ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル] -N-[2- (4-メトキシフェノキシ) フェニル] アミン (0.96 g) をアセトン (15 ml) に

元素分析値  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$  として

Calcd.: C, 64.28; H, 5.14; N, 14.28.

Found: C, 64.06; H, 5.10; N, 14.25.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.54 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.80 (2H, s), 6.60-6.66 (2H, m), 6.76-6.84 (2H, m), 6.86 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.06-7.17 (2H, m), 7.29 (1

g) のアセトン溶液 (60 ml) を室温でそれぞれ加えた。混合物を65°Cで63.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル] -N-[2- (4-メトキシフェノキシ) フェニル] アミン (化合物34) (1.94 g) をアモルファスとして得た。

アジアゾリン-5-チオン (1.38 g) を室温に加えた。混合物を室温で21時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、析出した結晶を酢酸エチル-ヘキサン (2:1) で洗浄し、2-メチル-1, 3, 4-チアジアゾリン-5-チオンを除去した。濾液を減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル [2- (4-メトキシフェノキシ) フェニル] ホルムアミド (化合物35) (536 mg) を無色結晶として得た。

mp 152-153°C.

溶解させ、4-ホルミル-2-メチル-1, 3, 4-チアジアゾリン-5-チオン (1.38 g) を室温に加えた。混合物を室温で21時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、析出した結晶を酢酸エチル-ヘキサン (2:1) で洗浄し、2-メチル-1, 3, 4-チアジアゾリン-5-チオンを除去した。濾液を減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、5-[ (ホルミル) [2- (4-メトキシフェノキシ) アニリノ] メチル] -2-メチル-4-ピリミジニルホルムアミド (化合物36) (329 mg) を無色結晶として得た。

mp 137-138°C.

H, ddd, J=8.4, 6.0, 2.4 Hz), 7.90 (1H, s), 8.25 (1H, s), 9.52 (1H, d, J=9.6 Hz), 9.83 (1H, d-like).  
IR (KBr) 1707, 1659, 1597, 157

2, 1505, 1495, 1454, 1429, 1364, 1236, 1213  $\text{cm}^{-1}$ .

【0085】実施例37（化合物37の製造）

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩（1.50 g）をアセトン（10 ml）に懸濁させ、炭酸カリウム（1.47 g）及び2-アミノフェニル（4-メトキシフェニル）スルフィド（2.15 g）のアセトン溶液（20 ml）を室温でそれぞれ加えた。混合物を70℃で18時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽

元素分析値  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  として

Calcd. : C, 64.75; H, 5.72; N, 15.90.

Found : C, 64.53; H, 5.86; N, 15.82.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.50 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.13 (2H, d,  $J=5.2\text{ Hz}$ ), 4.79 (1H, t-like), 4.91 (2H, s), 6.73-6.85 (4H, m), 7.03-7.09 (2H, m), 7.32 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, dd,  $J=7.7, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.06 (1H, s).

IR (KBr) 1590, 1568, 1493, 1456, 1287, 1244, 750  $\text{cm}^{-1}$ .

【0086】実施例38（化合物38の製造）

無水酢酸（2.2 ml）へギ酸（1.1 ml）を室温で滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物をテトラヒドロフラン（15 ml）で希釈した。N-[(4-アミ

元素分析値  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$  として

Calcd. : C, 61.96; H, 5.41; N, 14.45.

Found : C, 62.22; H, 5.36; N, 14.17.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.47 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.73 (2H, br), 6.02 (2H, br), 6.85-6.96 (4H, m), 7.11 (1H, td,  $J=7.3, 1.9\text{ Hz}$ ), 7.20 (1H, td,  $J=7.5, 1.6\text{ Hz}$ ), 7.28-7.32 (2H, m), 7.55 (1H, s), 8.12 (1H, s).

IR (KBr) 1667, 1593, 1568, 1559, 1495, 1472, 1439, 1287, 1248  $\text{cm}^{-1}$ .

【0087】実施例39（化合物39の製造）

無水酢酸（2.2 ml）へギ酸（1.1 ml）を室温で滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物をテトラヒ

元素分析値  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$  として

Calcd. : C, 61.48; H, 4.96; N, 13.66.

Found : C, 61.31; H, 4.95; N, 13.66.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.60 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.77 (2H, s), 6.88-6.94 (4H, m), 7.12-7.23 (4H, m), 7.87 (1H, s), 8.12 (1H, s), 9.68 (1H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 1

出した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を併せ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-[(4-メトキシフェニル)スルファニル]フェニル]アミン（化合物37）（1.25 g）を無色結晶として得た。

mp 129-130℃.

ノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-[(4-メトキシフェニル)スルファニル]フェニル]アミン（902 mg）をテトラヒドロフラン（30 ml）に溶解させ、0℃で滴下した。混合物を室温で14時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-[(4-メトキシフェニル)スルファニル]フェニル]ホルムアミド（化合物38）（670 mg）を無色結晶として得た。

mp 165-166℃.

ドロフラン（15 ml）で希釈した。N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-[(4-メトキシフェニル)スルファニル]フェニル]アミン（902 mg）をテトラヒドロフラン（30 ml）に溶解させ、0℃で滴下した。混合物を室温で14時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、[4-(ホルミルアミノ)-2-メチル-5-ピリミジニル]メチル[2-(4-メトキシフェニル)スルファニル]フェニル]ホルムアミド（化合物39）（217 mg）を無色結晶として得た。

mp 134℃.

0.07 (1H, d,  $J=9.4\text{ Hz}$ ),  
IR (KBr) 1707, 1659, 1593, 1572, 1495, 1473, 1443, 1429, 1250, 1215  $\text{cm}^{-1}$ .

【0088】実施例40（化合物40の製造）



4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩(5.61g)をアセトン(40ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(5.48g)及び2-アミノフェニル(2-ニトロフェニル)スルフィド(7.52g)のアセトン溶液(80ml)を室温でそれぞれ加えた。混合物を65℃で64時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を併せ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

元素分析値  $C_{18}H_{17}N_5O_2S \cdot 0.1H_2O$  として

Calcd.: C, 58.55; H, 4.70; N, 18.97.

Found: C, 58.63; H, 4.70; N, 18.67.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.47 (3H, s), 4.15 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.85 (1H, br-t, J=5.2 Hz), 4.88 (2H, br), 6.78-6.86 (2H, m), 6.91 (1H, td, J=7.4, 1.2 Hz), 7.25 (1H, td, J=7.7, 1.4 Hz), 7.34-7.50 (2H, m), 7.55 (1H, dd, J=7.4, 1.2 Hz), 8.04 (1H, s), 8.28 (1H, dd, J=8.1, 1.5 Hz).  
IR (KBr) 1591, 1566, 1514, 1451, 1335, 1306, 733 cm<sup>-1</sup>.

【0089】実施例41(化合物41の製造)

無水酢酸(6.0ml)へギ酸(3.0ml)を室温で滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物をテトラヒ

元素分析値  $C_{19}H_{17}N_5O_3S \cdot 0.33H_2O$  として

Calcd.: C, 56.86; H, 4.43; N, 17.45.

Found: C, 56.96; H, 4.52; N, 17.19.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.33 (3H, s), 4.74 (2H, s), 5.92 (2H, br), 6.49-6.54 (1H, m), 7.23-7.35 (3H, m), 7.45-7.67 (4H, m), 8.06 (1H, s), 8.17-8.24 (1H, m).  
IR (KBr) 1667, 1591, 1566, 1474, 1435, 1337, 1304, 735 cm<sup>-1</sup>.

【0090】実施例42(化合物42の製造)

無水酢酸(6.0ml)へギ酸(3.0ml)を室温で滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物をテトラヒ

元素分析値  $C_{20}H_{17}N_5O_4S \cdot 0.1H_2O$  として

Calcd.: C, 56.49; H, 4.08; N, 16.47.

Found: C, 56.40; H, 3.94; N, 16.35.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.53 (3H, s), 4.78 (2H, s), 6.62-6.67 (1H, m), 7.16-7.21 (1H, m), 7.30-7.39 (2H, m), 7.49-7.67 (3H, m), 7.80 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.20-8.25 (1H, m), 9.59 (1H,

減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-[(2-ニトロフェニル)スルファニル]フェニル]アミン(化合物40)(2.36g)を黄色結晶として得た。

mp 176-177℃.

ドロフラン(15ml)で希釈した。N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-[(2-ニトロフェニル)スルファニル]フェニル]アミン(2.18g)をテトラヒドロフラン(60ml)に溶解させ、0℃で滴下した。混合物を室温で96時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-[(2-ニトロフェニル)スルファニル]フェニル]ホルムアミド(化合物41)(1.38g)を淡黄色結晶として得た。

mp 147℃.

ノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-[(2-ニトロフェニル)スルファニル]フェニル]アミン(2.18g)をテトラヒドロフラン(60ml)に溶解させ、0℃で滴下した。混合物を室温で96時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、[4-(ホルミルアミノ)-2-メチル-5-ピリミジニル]フェニル]ホルムアミド(化合物42)(741mg)を淡黄色結晶として得た。

mp 188-191℃.

d, J=9.6 Hz), 9.79 (1H, d, J=9.6 Hz).

IR (KBr) 1705, 1659, 1570, 1518, 1474, 1447, 1427, 1360, 1337, 1304, 1217, 735 cm<sup>-1</sup>.

【0091】実施例43(化合物43の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩 (3.77 g) をアセトン (25 ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (4.60 g) 及び2-アミノフェニル (4-メトキシ-2-ニトロフェニル) スルフィド (7.36 g) のアセトン溶液 (50 ml) を室温でそれぞれ加えた。混合物を70°Cで17.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を併せ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグ

元素分析値  $C_{19}H_{19}N_5O_3S$  として

Calcd.: C, 57.42; H, 4.82; N, 17.62.

Found: C, 57.46; H, 4.78; N, 17.57.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.48 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.15 (2H, d,  $J=5.2$  Hz), 4.87 (1H, br-t,  $J=4.8$  Hz), 4.92 (2H, s), 6.69 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 6.83 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.89 (1H, t,  $J=8.2$  Hz), 6.99 (1H, dd,  $J=9.0, 3.2$  Hz), 7.44 (1H, td,  $J=7.5, 1.4$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J=7.7, 1.5$  Hz), 7.77 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 8.05 (1H, s).

IR (KBr) 1590, 1561, 1518, 1474, 1453, 1304  $cm^{-1}$ .

【0092】実施例44 (化合物44の製造)

無水酢酸 (3.0 ml) ヘギ酸 (1.5 ml) を室温で

元素分析値  $C_{20}H_{19}N_5O_4S$  として

Calcd.: C, 56.46; H, 4.50; N, 16.46.

Found: C, 56.17; H, 4.65; N, 16.20.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.36 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.74 (2H, s), 5.85 (2H, br), 6.58 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.93 (1H, dd,  $J=8.8, 3.0$  Hz), 7.14-7.18 (1H, m), 7.40-7.48 (3H, m), 7.52 (1H, s), 7.65 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 8.06 (1H, s).

IR (KBr) 1667, 1591, 1563, 1520, 1474, 1439, 1302  $cm^{-1}$ .

【0093】実施例45 (化合物45の製造)

無水酢酸 (3.0 ml) ヘギ酸 (1.5 ml) を室温で滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物をテトラヒ

元素分析値  $C_{21}H_{19}N_5O_5S$  として

Calcd.: C, 55.62; H, 4.22; N, 15.44.

Found: C, 55.58; H, 4.22; N, 15.23.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.55 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.78 (2H, s), 6.76 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.99 (1H, dd,  $J=8.8, 3.0$  Hz), 7.03-7.

ネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらにエタノールで再結晶を行い、N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-[(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)スルファニル]フェニル]アミン (化合物43) (1.75 g) を黄色結晶として得た。

mp 215-217°C.

滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物をテトラヒドロフラン (10 ml) で希釈した。N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-[(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)スルファニル]フェニル]アミン (613 mg) をテトラヒドロフラン (40 ml) に溶解させ、0°Cで滴下した。混合物を室温で20.5時間及び80°Cで4.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチルで再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-[(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)スルファニル]フェニル]ホルムアミド (化合物44) (160 mg) を無色結晶として得た。

mp 171.5-173.5°C.

ドロフラン (10 ml) で希釈した。N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-[(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)スルファニル]フェニル]アミン (613 mg) をテトラヒドロフラン (40 ml) に溶解させ、0°Cで滴下した。混合物を室温で20.5時間及び80°Cで4.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチルで再結晶を行い、[4-ホルミルアミノ-2-メチル-5-ピリミジニル]メチル[2-(4-メトキシ-2-ニトロフェニルスルファニル)フェニル]ホルムアミド (化合物45) (413 mg) を無色結晶として得た。

mp 167-168°C.

10 (1H, m), 7.42-7.47 (3H, m), 7.64 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 7.83 (1H, s), 8.02 (1H, s), 9.61 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 9.85 (1H, d,  $J=9.$

8 Hz).

IR (KBr) 1705, 1659, 1574, 1520, 1474, 1427, 1221  $\text{cm}^{-1}$ .

【0094】実施例46 (化合物46の製造)

(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-[(2-ニトロフェニル)スルファニル]フェニル]ホルムアミド (1.45 g) をテトラヒドロフラン-メタノール (1:1, 30 ml) に溶解させ、水 (20 ml)、炭酸カリウム (3.04 g) 及びハイドロサルファイトナトリウム (80%: 3.19 g) を室温で

元素分析値  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{OS} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$  として

Calcd.: C, 62.14; H, 5.27; N, 19.07.

Found: C, 62.16; H, 5.62; N, 18.68.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.47 (3H, s), 4.07 (2H, s), 4.76 (2H, s), 6.05 (2H, br), 6.72-6.81 (3H, m), 6.95 (1H, dd,  $J=7.4, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.09-7.30 (4H, m), 7.56 (1H, s), 8.20 (1H, s).

IR (KBr) 1659, 1613, 1593, 1561, 1472, 1437, 1372, 752, 731  $\text{cm}^{-1}$ .

【0095】実施例47 (化合物47の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩 (1.50 g) をアセトン (15 ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (1.47 g) 及び、N-[2-[(2-アミノフェニル)スルファニル]フェニル]アセトアミド (1.85 g) のアセトン溶液 (30 ml) を室温でそれぞれ加えた。混合物を65°Cで6時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチルで再結晶を行い、N-[2-[[2-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]アミノ]フェニル]スルファニル]フェニル]アセトアミド (化合物47) (974 mg) を無色結晶として得た。

mp 124-125°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.17 (3H, s), 2.45 (3H, s), 4.14 (2H, d,  $J$

元素分析値  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} \cdot 0.33\text{H}_2\text{O}$  として

Calcd.: C, 61.01; H, 5.28; N, 16.94.

Found: C, 61.23; H, 5.26; N, 16.60.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.10 (3H, s), 2.47 (3H, s), 4.73, (2H, s), 6.03 (2H, br), 6.69-6.73 (1H, m), 6.99-7.03 (1H, m), 7.13 (1H, td,  $J=7.6, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.19-7.25 (2H, m), 7.33 (1H, dd,  $J$

加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、その混合物を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチルで再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-[(2-アミノフェニル)スルファニル]フェニル]ホルムアミド (化合物46) (393 mg) を無色結晶として得た。

mp 189-190°C.

=5.4 Hz), 4.94, (2H, br), 5.34 (1H, t-like), 6.67-6.78 (2H, m), 7.01-7.08 (2H, m), 7.17-7.31 (2H, m), 7.43-7.47 (2H, m), 7.60 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.06 (1H, s).

IR (KBr) 1645, 1591, 1566, 1516, 1470, 1456, 1435, 1308, 750, 733  $\text{cm}^{-1}$ .

【0096】実施例48 (化合物48の製造)

無水酢酸 (9.0 ml) ヘギ酸 (4.5 ml) を室温で滴下し、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物をテトラヒドロフラン (5.0 ml) で希釈した。N-[2-[[2-[[[4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]アミノ]フェニル]スルファニル]フェニル]アセトアミド (550 mg) 及びトリエチルアミン (0.61 ml) をテトラヒドロフラン (25 ml) に溶解させ、0°Cで滴下した。混合物を室温で20時間攪拌し、さらに16.5時間加熱還流をした。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、N-[2-[[2-[[[4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル] (ホルミル)アミノ]フェニル]スルファニル]フェニル]アセトアミド (化合物48) (197 mg) を無色結晶として得た。

mp 177-179°C.

=7.6, 1.4 Hz), 7.47 (1H, td,  $J=7.1, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, s), 7.83 (1H, br), 8.19 (1H, s), 8.41 (1H, br-d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ).

IR (KBr) 1667, 1591, 1578, 1512, 1472, 1435  $\text{cm}^{-1}$ .

【0097】実施例49 (化合物49の製造)  
無水酢酸 (9.0ml) ヘギ酸 (4.5ml) を室温で滴下し、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物をテトラヒドロフラン (5.0ml) で希釈した。N- [2- [ [2- [ [ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル] アミノ] フェニル] スルファニル] フェニル] アセトアミド (550mg) 及びトリエチルアミン (0.61ml) をテトラヒドロフラン (25ml) に溶解させ、0℃で滴下した。混合物を室温で20時間

元素分析値  $C_{22}H_{21}N_5O_3S \cdot 1.1H_2O$  として

Calcd. : C, 58.03; H, 5.14; N, 15.38.

Found : C, 57.85; H, 4.74; N, 14.99.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.11 (3H, s), 2.60 (3H, s), 4.76, (2H, s), 6.73-6.77 (1H, m), 7.01-7.28 (5H, m), 7.47 (1H, t, J=8.4Hz), 7.78 (1H, brs), 7.89 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.38 (1H, d, J=8.8Hz), 9.68 (1H, d, J=9.2Hz), 10.03 (1H, br-d, J=9.2Hz).

IR (KBr) 1705, 1661, 1574, 1512, 1474, 1429, 1219 cm<sup>-1</sup>.

【0098】実施例50 (化合物50の製造)  
(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル [2- [ (2-アミノフェニル) スルファニル] フェニル] ホルムアミド (270mg) をテトラヒドロフラン

元素分析値  $C_{26}H_{23}N_5O_2S$  として

Calcd. : C, 66.50; H, 4.94; N, 14.91.

Found : C, 66.41; H, 5.01; N, 14.78.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.47 (3H, s), 4.4-5.1 (2H, br), 5.90 (2H, br), 6.78 (1H, dd, J=6.8, 2.2Hz), 7.11-7.23 (4H, m), 7.41-7.60 (5H, m), 7.66-7.70 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=7.6Hz).

IR (KBr) 1667, 1580, 1514, 1491, 1472, 1433, 1302 cm<sup>-1</sup>.

【0099】実施例51 (化合物51の製造)  
4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩 (1.85g) をアセトン (100ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (2.71g) 及びN- [2- [ (2-アミノフェニル) スルファニル] フェニル]

元素分析値  $C_{20}H_{23}N_5O_4S_3$  として

Calcd. : C, 48.66; H, 4.70; N, 14.19.

Found : C, 48.65; H, 4.87; N, 14.04.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.44 (3H, s), 3.56 (6H, s), 4.08 (2H, d, J=5.2Hz), 4.61, (2H, br), 5.45

攪拌し、さらに16.5時間加熱還流をした。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、N- [2- [ [2- [ (ホルミル) [ [4- (ホルミルアミノ) -2-メチル-5-ピリミジニル] メチル] アミノ] フェニル] スルファニル] フェニル] アセトアミド (化合物49) (62mg) を無色結晶として得た。

mp 167-168℃ (分解).

(10ml) に溶解させ、ピリジン (0.090ml) 及びベンゾイルクロリド (0.094ml) を室温で加えた。混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、その混合物を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-エーテル-ヘキサンで再結晶を行い、N- [2- [ [2- [ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル] (ホルミル) アミノ] フェニル] スルファニル] フェニル] ベンズアミド (化合物50) (306mg) を無色結晶として得た。

mp 160-161℃.

N- (メチルスルホニル) メタンスルホンアミド (3.65g) を室温でそれぞれ加えた。混合物を70℃で22時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い、N- [2- [ [2- [ [ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル] アミノ] フェニル] スルファニル] フェニル] -N- (メチルスルホニル) メタンスルホンアミド (化合物51) (1.67g) を無色結晶として得た。

mp 204℃ (分解).

(1H, t-like), 6.69 (1H, dd, J=8.0, 0.6Hz), 6.76-6.84 (2H, m), 7.21-7.38 (4H, m), 7.54 (1

H, dd,  $J=7.7, 1.5$  Hz), 8.03 (1H, s).

IR (KBr) 1645, 1593, 1572, 1508, 1464, 1366, 1345, 1327, 1173, 1157, 903, 760, 561  $\text{cm}^{-1}$ .

【0100】実施例52 (化合物52の製造)

無水酢酸 (10.8 ml) ヘギ酸 (5.4 ml) を室温で滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物をテトラヒドロフラン (10 ml) で希釈した。N-[2-[2-[4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル] アミノ] フェニル] スルファニル] フェニル] -N-(メチルスルホニル) メタンスルホニルア

元素分析値  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_3 \cdot \text{AcOEt}$  として

Calcd.: C, 48.97; H, 4.90; N, 10.98.

Found: C, 48.87; H, 4.84; N, 10.92.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.54 (3H, s), 3.45 (6H, s), 4.78, (2H, s), 6.84-6.89 (1H, m), 7.09-7.13 (1H, m), 7.30-7.42 (6H, m), 7.81 (1H, s), 8.17 (1H, s), 9.62 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 9.87 (1H, d,  $J=9.0$  Hz).

IR (KBr) 1705, 1659, 1574, 1370, 1161  $\text{cm}^{-1}$ .

【0101】実施例53 (化合物53の製造)

N-[2-[2-[2-[ホルミル [4-(ホルミルアミノ)-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル] アミノ] フェニル] スルファニル] フェニル] -N-(メチルスルホニル) メタンスルホニルアミド (618 mg) をテトラヒドロフラン-メタノール (1:1, 10 ml) に溶解させ、1N水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加えた。混合物を室温で17時間攪拌した。反応混合物に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[2-[2-[2-[4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル] (ホルミル) アミノ] フェニル] スルファニル] フェニル] メタンスルホニルアミド (化合物53) (474 mg) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.46 (3H, s), 2.99 (3H, s), 4.74, (2H, b

元素分析値  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  として

Calcd.: C, 68.10; H, 5.71; N, 12.22.

Found: C, 67.95; H, 6.01; N, 12.08.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.50 (3H, s), 4.13 (2H, d,  $J=5.2$  Hz), 4.25-4.33 (4H, m), 4.80 (1H, t,  $J=5.8$  Hz), 4.93 (2H, brs), 6.74-6.86 (4H, m), 6.94-7.09 (5H,

ミド (890 mg) をテトラヒドロフラン (80 ml) に溶解させ、0°Cで滴下した。混合物を85°Cで13時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル (AcOEt) で再結晶を行い、N-[2-[2-[2-[ホルミル [4-(ホルミルアミノ)-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル] アミノ] フェニル] スルファニル] フェニル] -N-(メチルスルホニル) メタンスルホニルアミド (化合物52) (877 mg) を無色結晶として得た。

mp 95-100°C.

r), 6.21 (2H, br), 6.74-6.80 (1H, m), 6.98-7.04 (1H, m), 7.10-7.36 (5H, m), 7.40-7.54 (1H, m), 7.59 (1H, s), 7.70 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.18 (1H, s).

IR (KBr) 1651, 1590, 1472, 1435, 1331, 1153, 972, 914, 762, 733  $\text{cm}^{-1}$ .

【0102】実施例54 (化合物54の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩 (1.70 g) をアセトン (90 ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (2.49 g) 及び2-[4-(2-フェノキシエトキシ) フェニル] スルファニル] アニリン (3.04 g) を室温でそれぞれ加えた。混合物を65°Cで14時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を併せ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-エタノールで再結晶を行い、N-[4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル] -N-[2-[4-(2-フェノキシエトキシ) フェニル] スルファニル] フェニル] アミン (化合物54) (1.50 g) を無色結晶として得た。

mp 154-155°C.

m), 7.28-7.36 (3H, m), 7.52 (1H, dd,  $J=7.3, 1.5$  Hz), 8.06 (1H, s).

IR (KBr) 1590, 1568, 1493, 1453, 1240  $\text{cm}^{-1}$ .

## 【0103】実施例55 (化合物55の製造)

無水酢酸 (2.0 ml) ヘギ酸 (1.0 ml) を室温で滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物をテトラヒドロフラン (10 ml) で希釈した。N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-[[4-(2-フェノキシエトキシ)フェニル]スルファニル]フェニル]アミン (600 mg) をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解させ、0°Cで滴下し

元素分析値  $C_{27}H_{26}N_4O_3S$  として

Calcd.: C, 66.65; H, 5.39; N, 11.51.

Found: C, 66.38; H, 5.38; N, 11.53.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.47 (3H, s), 4.35 (4H, s), 4.72 (2H, br), 6.01 (2H, br), 6.85-7.02 (7H, m), 7.11 (1H, td,  $J=7.4$ , 1.7 Hz), 7.19 (1H, dd,  $J=7.8$ , 1.6 Hz), 7.24-7.35 (4H, m), 7.55 (1H, s), 8.12 (1H, s). IR (KBr) 1667, 1593, 1493, 1472, 1242  $cm^{-1}$ .

## 【0104】実施例56 (化合物56の製造)

無水酢酸 (2.0 ml) ヘギ酸 (1.0 ml) を室温で滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物をテトラヒドロフラン (10 ml) で希釈した。N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-[[4-(2-フェノキシエトキシ)フェニル]スルファニル]フェニル]アミン (600 mg) をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解させ、0°Cで滴下した。混合物を室温で24時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い、[4-(ホルミルアミノ)-2-メチル-5-ピリミジニル]メチル[2-[[4-(2-フェノキシエトキシ)フェニル]スルファニル]フェニル]ホルムアミド (化合物56) (184 mg) を無色結晶として得た。

元素分析値  $C_{27}H_{24}N_4O_2$  として

Calcd.: C, 74.29; H, 5.54; N, 12.84.

Found: C, 74.15; H, 5.54; N, 12.66.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.33 (2H, d,  $J=4.8$  Hz), 4.92 (2H, d,  $J=6.2$  Hz), 5.27 (2H, s), 6.38 (1H, dt,  $J=15.8$ , 6.2 Hz), 6.39-6.83 (3H, m), 7.29-7.47 (9H, m), 7.79 (1H, t-like), 8.03 (1H, dd,  $J=8.0$ , 1.4 Hz), 8.33-8.37 (3H, m). IR (KBr) 1682, 1613, 1578, 1441, 1408, 1254, 1225  $cm^{-1}$ .

## 【0106】実施例58 (化合物58の製造)

た。混合物を室温で24時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに、酢酸エチル-エタノールから再結晶を行い、4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-[[4-(2-フェノキシエトキシ)フェニル]スルファニル]フェニル]ホルムアミド (化合物55) (402 mg) を無色結晶として得た。mp 166-167°C.

mp 94-95°C.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.60 (3H, s), 4.35 (4H, s), 4.77 (2H, s), 6.92-7.03 (7H, m), 7.12-7.36 (6H, m), 7.87 (1H, s), 8.12 (1H, s), 9.68 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 10.08 (1H, d,  $J=10.2$  Hz). IR (KBr) 1707, 1659, 1574, 1493, 1242  $cm^{-1}$ .

## 【0105】実施例57 (化合物57の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-フェニルピリミジン臭化水素酸塩 (700 mg) をテトラヒドロフラン (30 ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (701 mg) 及び (E)-3-フェニル-2-プロペニル-2-アミノ安息香酸 (1.03 g) を室温でそれぞれ加えた。混合物を75°Cで14時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した。その混合物を水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチルで再結晶を行い、(E)-3-フェニル-2-プロペニル-2-[[4-(4-アミノ-2-フェニル-5-ピリミジニル)メチル]アミノ]安息香酸 (化合物57) (621 mg) を無色結晶として得た。mp 163°C.

N-(4-アミノ-2-フェニル-5-ピリミジニル)メチルベンゾチアゾリウムブロミド臭化水素酸塩 (730 mg) を水 (9.0 ml) に懸濁させ、10%水酸化ナトリウム水溶液 (1.82 ml) 及びエタノール (9.0 ml) を室温で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。2-ブロモエチルエチルエーテル (0.26 ml) を加え、混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチルから再結晶を行

い、(4-アミノ-2-フェニル-5-ピリミジニル)メチル[2-[(2-エトキシエチル)スルファニル]フェニル]ホルムアミド(化合物58)(428mg)

元素分析値 $C_{22}H_{24}N_4O_2S$ として

Calcd. : C, 64.68; H, 5.92; N, 13.71.

Found : C, 64.61; H, 5.82; N, 13.59.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.14 (3H, t, J=7.0Hz), 3.07 (2H, t, J=6.6Hz), 3.43 (2H, q, J=6.9Hz), 3.53 (2H, t, J=6.6Hz), 4.78 (2H, br), 6.10 (2H, br), 6.90 (1H, d, J=7.8Hz), 7.14 (1H, td, J=7.4, 2.1Hz), 7.35 (1H, td, J=8.2, 1.5Hz), 7.38-7.45 (4H, m), 7.68 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.29-8.34 (2H, m).

IR (KBr) 1661, 1582, 1472, 1445, 1435, 1408 cm<sup>-1</sup>.

【0107】実施例59(化合物59の製造)

無水トリメリット酸塩化物(1.1g)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に、0℃でメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液(2.0M, 2.5ml)を1時間かけて滴下した。さらにトリエチルアミン(0.7ml)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液を10分で滴

元素分析値 $C_{16}H_{15}N_5O_3 \cdot 0.1H_2O$ として

Calcd. C, 58.75; H, 4.68; N, 21.41.

Found C, 58.84; H, 4.62; N, 21.18.

$^1H$ -NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.29 (3H, s), 2.83 (3H, d, J=4.2Hz), 4.57 (2H, s), 6.72 (2H, s, br), 7.93 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=8.2Hz), 8.26-8.30 (2H, m), 8.85 (1H, d, J=4.2Hz).

【0108】実施例60(化合物60の製造)

無水トリメリット酸塩化物(1.06g)をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解し、氷浴中で攪拌しながらジフェニルメチルアミン(915mg)を加えた。直ちにトリエチルアミン(0.7ml)を加えて同条件下に0.5時間攪拌した。減圧下にテトラヒドロフランを留去し、残さにジメチルホルムアミド(10ml)を加えて溶解させた。4-ジメチルアミノピリジン(1.41

元素分析値 $C_{28}H_{23}N_5O_3$ として

Calcd. : C, 70.43%; H, 4.85%; N, 14.67%

Found : C, 70.27%; H, 4.79%; N, 14.56%

$^1H$ -NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.30 (3H, s), 4.57 (2H, s), 6.43 (1H, d), 6.74 (2H, br), 7.23-7.40 (10H, m), 7.91 (1H, br), 8.00 (1H, d), 8.36 (1H, dd), 8.45 (1H, s), 9.70 (1H, d).

を無色結晶として得た。

mp 105℃.

下し、同条件下90分、室温で15時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、これにN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)と4-ジメチルアミノピリジン(670mg)を加え、さらに0℃で4-アミノ-5-アミノメチル-2-メチルピリミジン(692mg)を加えた。同条件下で1時間攪拌し、その後室温で15時間、130℃で1時間攪拌した。室温まで空冷し、酢酸(5ml)を加え、160℃で3時間30分加熱攪拌した。室温まで空冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水(150ml)と酢酸エチル(300ml)を加えて分液した。水層を酢酸エチルで2回抽出し、有機層を集めて硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さを酢酸エチルから再結晶して2-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-メチル-1,3-ジオキソ-5-イソインドリンカルボキサミド(化合物59)(474mg)を得た。

mp 267℃

g)を加え氷浴中攪拌しながら4-アミノ-5-アミノメチル-2-メチルピリミジン(690mg)を加え、氷浴中1時間、浴温60℃で15分攪拌した。次に酢酸(5ml)を加えて浴温165℃で0.5時間攪拌した。反応液に水(150ml)、酢酸エチル(250ml)を加えて振り混ぜ分液した。上層を水洗し減圧下に濃縮した。残さを酢酸エチル(50ml)で洗浄し乾燥して2-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンズヒドリル-1,3-ジオキソ-5-イソインドリンカルボキサミド(化合物60)(1.57g)を無色結晶として得た。エタノールから再結晶した。

mp 255-256℃

【0109】実施例61(化合物61の製造)

2-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンズヒドリル-1,3-ジオキソ-5-イソインドリンカルボキサミド(478mg)をエタノール(40ml)、2N塩酸(0.5ml)に溶解し減圧下に濃縮した。残さにアセトンを加えて析出した結

晶をろ取した。これをエタノールから結晶して、2-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンズヒドリル-1, 3-ジオキソ-5-イ

元素分析値  $C_{28}H_{24}N_5O_3Cl$  として

Calcd. : C, 65.43%; H, 4.71%; N, 13.63%

Found : C, 65.19%; H, 4.62%; N, 13.46%

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.50 (3H, s), 4.63 (2H, s), 6.45 (1H, d), 7.25-7.39 (10H, m), 8.02 (1H, d), 8.22 (1H, s), 8.40 (1H, d), 8.48 (1H, s), 9.20 (1H, br), 9.73 (1H, d).

#### [0110] 実施例62 (化合物62の製造)

無水トリメリット酸塩化物 (422mg) をテトラヒドロフラン (5ml) に溶解し氷浴中で攪拌しながらジベンジルアミン (394mg) を加え、直ちにトリエチルアミン (0.3ml) を加えて同条件下に0.5時間攪拌した。減圧下にテトラヒドロフランを留去し、残さにジメチルホルムアミド (10ml) を加えて溶解させた。4-ジメチルアニノピリジン (366mg) を加え、氷浴中攪拌しながら4-アミノ-5-アミノメチル-2-メチルピリミジン (300mg) を加え氷浴中1

元素分析値  $C_{29}H_{26}N_5O_3Cl \cdot 1.5H_2O$  として

Calcd. : C, 62.76%; H, 5.27%; N, 12.62%

Found : C, 62.99%; H, 5.39%; N, 12.60%

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.49 (3H, s), 4.41 (2H, s), 4.60 (2H, s), 4.63 (2H, s), 7.17-7.43 (10H, m), 7.93-7.99 (3H, m), 8.19 (1H, s), 8.45 (1H, br), 9.20 (1H, br).

#### [0111] 実施例63 (化合物63の製造)

無水トリメリット酸塩化物 (1.1g) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液に、0°Cでベンジルアミン (0.55ml)、トリエチルアミン (0.7ml) を加え、同条件下で50分攪拌した。室温でさらに40分攪拌した後に溶媒を減圧留去した。これにN, N-ジメチルホルムアミド (20ml) を加え、さらに0°Cで4-ジメチルアニノピリジン (671mg) と4-アミノ-5-アミノメチル-2-メチルピリミジン (691mg) を加えた。同条件下で45分間攪拌し、その後室温で40分、130°Cで30分攪拌した。室温まで空冷し、酢酸 (5ml) を加え、160°Cで30分加熱攪拌した。室温まで空冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水 (150ml) と酢酸エチル (200ml) を加えて分液した。有機層を水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをエタノールから再結晶して2-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンズヒドリル-1, 3-ジオキソ-5-イソインドリンカルボキサミド (化合物63) (294mg)

ソインドリンカルボキサミド塩酸塩 (化合物61) (310mg) を無色結晶として得た。

mp 188-190°C

時間、浴温60°Cで15分攪拌した。次に酢酸 (3ml) を加えて浴温165°Cで0.5時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水 (150ml)、酢酸エチル (250ml) を加えて振り混ぜ分液した。上層を水洗し減圧下に濃縮し残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N, N-ジベンジル-1, 3-ジオキソ-5-イソインドリンカルボキサミドを淡黄色アメ状物質 (730mg) として得た。これをエタノール (30ml) に溶解し2N塩酸 (0.75ml) を加えて減圧下に濃縮した。残さをエタノールから再結晶し2-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N, N-ジベンジル-1, 3-ジオキソ-5-イソインドリンカルボキサミド塩酸塩 (化合物62) (600mg) を無色結晶として得た。

mp 168-169°C

を得た。

mp 249-250°C (分解)

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.29 (3H, s), 4.52 (2H, d,  $J=6.0$ Hz), 4.57 (2H, s), 6.74 (2H, s, br), 7.25-7.36 (5H, m), 7.92 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J=7.8$ Hz), 8.33-8.37 (2H, m), 9.45 (1H, t,  $J=6.0$ Hz).

#### [0112] 実施例64 (化合物64の製造)

無水トリメリット酸塩化物 (1.1g) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液に、0°Cで2, 2-ジフェニルエチルアミン (986mg)、トリエチルアミン (0.7ml) を加え、同条件下で30分攪拌した。室温でさらに20分攪拌した後に溶媒を減圧留去した。これにN, N-ジメチルホルムアミド (20ml) を加え、さらに0°Cで4-ジメチルアニノピリジン (671mg) と4-アミノ-5-アミノメチル-2-メチルピリミジン (692mg) を加えた。同条件下で40分間攪拌し、その後室温で40分、130°Cで30分攪拌した。室温まで空冷し、酢酸 (5ml) を加え、160°Cで30分加熱攪拌した。室温まで空冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水 (150ml) と酢酸エチル (200ml) を加えて分液した。有機層を水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをエタノールから再



結晶して2-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-(2,2-ジフェニルエチル)-1,3-ジオキソ-5-イソインドリンカルボキサミド(化合物64)(237mg)を得た。

mp 268-269°C(分解)

元素分析値  $C_{29}H_{25}N_5O_3$  として

Calcd.: C, 70.86; H, 5.13; N, 14.25.

Found: C, 70.76; H, 5.16; N, 14.05.

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.29 (3H, s), 3.92-3.98 (2H, m), 4.44 (1H, t, J=7.6), 4.54 (2H, s), 6.71 (2H, s, br), 7.17-7.33 (10H, m), 7.90 (1H, s), 7.95 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.16 (1H, s), 8.17 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.95 (1H, s, br).

【0113】実施例65(化合物65の製造)

N-ベンズヒドリル-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-カルボキサミド(896mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、4-ジメチルアミノピリジン(336mg)と4-アミノ-5-アミノメチル-2-フェニルピリミジン

元素分析値  $C_{33}H_{25}N_5O_3 \cdot HCl \cdot 3H_2O$  として

Calcd.: C, 62.90; H, 5.12; N, 11.11.

Found: C, 63.07; H, 5.05; N, 11.00.

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.67 (2H, s), 6.44 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.95 (2H, s, br), 7.28-7.47 (13H, m), 8.02 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.16 (1H, s), 8.26-8.29 (2H, m), 8.38 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.48 (1H, s), 9.71 (1H, d, J=8.4 Hz).

【0114】実施例66(化合物66の製造)

無水トリメリット酸塩化物(1.1g)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に、0°Cで2-フェニルエチルアミン(0.63ml)、トリエチルアミン(0.7ml)を加えた。0°Cから室温まで徐々に昇温し、15時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、これにN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)を加え、さらに0°Cで4

元素分析値  $C_{23}H_{21}N_5O_3 \cdot 0.5H_2O$  として

Calcd.: C, 65.08; H, 5.22; N, 16.50.

Found: C, 65.25; H, 5.04; N, 16.26.

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.29 (3H, s), 2.87 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.51-3.55 (2H, m), 4.56 (2H, s), 6.72 (2H, s, br), 7.20-7.34 (5H, m), 7.92 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.27 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.29 (1H, s), 8.98 (1H, s, br).

【0115】実施例67(化合物67の製造)

無水トリメリット酸塩化物(1.1g)のテトラヒドロ

(501mg)を加えた。室温で90分、130°Cで1時間攪拌した。室温まで空冷し、酢酸(3ml)を加え、160°Cで1時間加熱攪拌した。室温まで空冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水(150ml)と酢酸エチル(300ml)を加えて分液した。水層を酢酸エチルで2回抽出し、有機層を集めて硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをエタノールに懸濁させ、1N塩酸(2.5ml)を加えた。これを減圧乾固し、残渣にエタノール-アセトンを加えて3日間放置し、生成した結晶をろ取して2-[(4-アミノ-2-フェニル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンズヒドリル-1,3-ジオキソ-5-イソインドリンカルボキサミド塩酸塩(化合物65)(262mg)を得た。

mp 214-215°C

4-ジメチルアミノピリジン(673mg)と4-アミノ-5-アミノメチル-2-メチルピリミジン(690mg)を加えた。同条件下で1時間攪拌し、その後室温で4時間、130°Cで1時間攪拌した。室温まで空冷し、酢酸(5ml)を加え、160°Cで1時間加熱攪拌した。室温まで空冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水(150ml)と酢酸エチル(300ml)を加えて不溶の固体をろ取した。これをエタノールから再結晶して2-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-1,3-ジオキソ-N-(2-フェニルエチル)-5-イソインドリンカルボキサミド(化合物66)(285mg)を得た。

mp 256-257°C

フラン(10ml)溶液に、0°Cで3,3-ジフェニルプロピルアミン(1.1g)、トリエチルアミン(0.7ml)を加えた。0°Cから室温まで徐々に昇温し、15時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、これにN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)を加え、さらに0°Cで4-ジメチルアミノピリジン(672mg)と4-アミノ-5-アミノメチル-2-メチルピリミジン(690mg)を加えた。同条件下で1時間攪拌し、その後室温で4時間、130°Cで1時間攪拌した。室温まで空冷し、酢酸(5ml)を加え、160°Cで1時間加熱攪拌

した。室温まで空冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水（150ml）と酢酸エチル（300ml）を加えて分液した。有機層を水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）で精製した後にエタノールから再結晶して2-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-(3,3-ジフェニルプロピル)-1,3-ジオキソ-5-イソインドリンカルボキサミド（化合物67）（474mg）を得た。

mp 255°C

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.29 (3H, s), 2.29-2.40 (2H, m), 3.18-3.25 (2H, m), 4.06 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 4.57 (2H, s), 6.73 (2H, s, br), 7.17-7.36 (10H, m), 7.92 (1H, s), 7.98 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 8.28 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 8.30 (1H, s), 8.89 (1H, s, br).

【0116】実施例68（化合物68の製造）

元素分析値  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$  として

Calcd.: C, 65.78; H, 5.16; N, 16.68.

Found: C, 65.58; H, 5.31; N, 16.43.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.29 (3H, s), 2.81 (3H, s), 4.57 (2H, s), 4.71 (2H, s), 6.72 (2H, s, br), 7.18-7.38 (5H, m), 7.89-7.99 (4H, m).

【0117】実施例69（化合物69の製造）

無水トリメリット酸塩化物（1.1g）のテトラヒドロフラン（10ml）溶液に、0°Cで1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチルアミン塩酸塩（918mg）とトリエチルアミン（1.4ml）を順に加えた。同条件下で2時間攪拌し、さらに室温で一晩（15時間）攪拌した。溶媒を減圧留去し、N,N-ジメチルホルムアミド（20ml）と4-ジメチルアミノピリジン（671mg）を加え、さらに0°Cで4-アミノ-5-アミノメチル-2-メチルピリミジン（691mg）を加えた。同条件下で30分攪拌し、その後室温で1時間、130°Cで1時間攪拌した。室温まで空冷し、酢酸（5ml）を加え、160°Cで1時間加熱攪拌した。室温まで空冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水（150ml）と酢酸エチル（300ml）を加えて分液した。有機層を水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さを酢酸エチルから再結晶して2-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-1,3-ジオキソ-N-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-5-イソインドリンカルボキサミド（化合物69）（92mg）を得た。

mp 275-276°C

無水トリメリット酸塩化物（1.1g）のテトラヒドロフラン（10ml）溶液に、0°Cでベンジルメチルアミン（0.65ml）とトリエチルアミン（0.7ml）を順に加えた。0°Cから室温まで徐々に昇温し、15時間攪拌した。さらに60°Cで30分加熱した後、溶媒を減圧留去した。これにN,N-ジメチルホルムアミド（20ml）と4-ジメチルアミノピリジン（672mg）を加え、さらに0°Cで4-アミノ-5-アミノメチル-2-メチルピリミジン（690mg）を加えた。同条件下で80分攪拌し、その後室温で1時間、130°Cで30分攪拌した。室温まで空冷し、酢酸（5ml）を加え、160°Cで1時間加熱攪拌した。室温まで空冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水（150ml）と酢酸エチル（300ml）を加えて分液した。有機層を水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをエタノールから再結晶して2-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-N-メチル-1,3-ジオキソ-5-イソインドリンカルボキサミド（化合物68）（90mg）を得た。

mp 201°C

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.70-2.13 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.79 (2H, s, br), 4.57 (2H, s), 5.25 (1H, s, br), 6.74 (2H, s, br), 7.16-7.20 (4H, m), 7.91 (1H, s), 8.00 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 8.37 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 8.39 (1H, s), 9.22 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ).

【0118】実施例70（化合物70の製造）

無水トリメリット酸塩化物（1.1g）のテトラヒドロフラン（10ml）溶液に、0°Cで1-ベンジル-4-アミノピペリジン（1.02ml）のテトラヒドロフラン（10ml）溶液を2時間で滴下した。続いてトリエチルアミン（0.7ml）のテトラヒドロフラン（5ml）溶液を加え、同条件下4時間攪拌した。さらに室温で15時間攪拌し、溶媒を減圧留去した。これにN,N-ジメチルホルムアミド（20ml）と4-ジメチルアミノピリジン（671mg）を加え、さらに0°Cで4-アミノ-5-アミノメチル-2-メチルピリミジン（691mg）を加えた。同条件下で20分攪拌し、その後室温で2時間、130°Cで1時間攪拌した。室温まで空冷し、酢酸（5ml）を加え、160°Cで1時間加熱攪拌した。室温まで空冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水（150ml）と酢酸エチル（300ml）を加えて分液した。水層を酢酸エチルで2回抽出し、有機層を集めて硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをエタノールから再結晶して2-[(4-アミノ-2-

メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1,3-ジオキソ-5-イソインドリンカルボキシアミド(化合物70)(667mg)を得た。

mp 241-243°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.57-1.67(2H, m), 1.73-1.88(2H, m), 1.95-2.13(2H, m), 2.29(3H, s), 2.80-2.87(2H, m), 3.48(2H, s), 3.79(1H, s, br), 4.57(2H, s), 6.72(2H, s, br), 7.10-7.32(5H, m), 7.91(1H, s), 7.98(1H, d, J=7.8Hz), 8.29(1H, d, J=7.8Hz), 8.33(1H, s), 8.68(1H, d, J=8.0Hz)。

【0119】実施例71(化合物71の製造)

4-アミノ-5-アミノメチル-2-メチルピリミジン(4.8g)のピリジン(300ml)溶液に、4-ジメチルアミノピリジン(4.9g)を加えた。0°Cに冷却し、テレフタル酸モノメチル塩化物(7.0g)を15分かけて加えた。0°Cで1時間、室温で1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、生成した結晶をエタノールより再結晶して4-[[[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]アミノ]カルボニル]安息香酸メチル(化合物71)(5.5g)を得た。

mp 236°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.30(3H, s), 3.88(3H, s), 4.27(2H, d, J=5.8Hz), 6.78(2H, s, br), 7.95(1H, s), 7.97(2H, d, J=8.8Hz), 8.06(2H, d, J=8.8Hz), 9.19(1H, t, J=5.8Hz)。

【0120】実施例72(化合物72の製造)

元素分析値C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>として

Calcd.: C, 67.68; H, 5.68; N, 14.35.

Found: C, 67.72; H, 5.87; N, 14.09.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.50(3H, s), 3.92(3H, s), 4.37(2H, s), 4.55(2H, s), 6.17(2H, s, br), 7.19(2H, d, J=6.6Hz), 7.35-7.46(3H, m), 7.51(2H, d, J=8.4Hz), 7.76(1H, s), 8.06(2H, d, J=8.4Hz)。

【0122】実施例74(化合物74の製造)

4-[[[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル](ベンジル)アミノ]カルボニル]安息香酸メチル(3.0g)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液に、2N水酸化ナトリウム水溶液(4.3ml)を加え、室温で15時間攪拌した。1N塩酸水溶液(8.6ml)を加えて中和した後、析出した結晶をろ取して4-[[[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル](ベンジル)アミノ]カルボニル]安息香酸(1.3g)を得た。また、母液を10mlまで濃縮し、生成した結晶をろ取し、さらに4-[[[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル](ベンジル)アミノ]カルボニル]安息香酸(化合物74)(1.3g)を得た。

4-[[[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]アミノ]カルボニル]安息香酸メチル(3.8g)のテトラヒドロフラン(60ml)溶液に、2N水酸化ナトリウム水溶液(7ml)を加え、室温で2時間、80°Cで5時間攪拌した。2N水酸化ナトリウム水溶液(6ml)をさらに加え、80°Cで30分、室温で15時間攪拌した。1N塩酸水溶液(13ml)を加えて中和した後、析出した結晶をろ取し、水、酢酸エチルの順に洗って4-[[[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]アミノ]カルボニル]安息香酸(1.3g)を得た。また、母液を10mlまで濃縮し、生成した結晶をろ取し、水、酢酸エチルの順に洗って、さらに4-[[[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]アミノ]カルボニル]安息香酸(化合物72)(1.5g)を得た。

mp 300°C以上

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.29(3H, s), 4.24(2H, d, J=5.0Hz), 6.85(2H, s, br), 7.7-7.8(2H, m), 7.8-8.0(3H, m), 9.07(1H, s, br)。

【0121】実施例73(化合物73の製造)

N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジルアミン(3.0g)のピリジン(60ml)溶液に、4-ジメチルアミノピリジン(1.8g)を加えた。0°Cに冷却し、テレフタル酸モノメチル塩化物(2.6g)を10分かけて加えた。0°Cで90分攪拌し、水と酢酸エチルを加えて分液した。水層を2回酢酸エチルで抽出し、有機層を集め、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、生成した結晶をエタノールより再結晶して4-[[[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル](ベンジル)アミノ]カルボニル]安息香酸メチル(化合物73)(3.0g)を得た。

mp 194-196°C

l)を加え、室温で15時間攪拌した。1N塩酸水溶液(8.6ml)を加えて中和した後、析出した結晶をろ取して4-[[[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル](ベンジル)アミノ]カルボニル]安息香酸(1.3g)を得た。また、母液を10mlまで濃縮し、生成した結晶をろ取し、さらに4-[[[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル](ベンジル)アミノ]カルボニル]安息香酸(化合物74)(1.3g)を得た。

mp 223-224°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.32(3H, s), 4.42(4H, s), 6.86(2H, s, br)

r), 7.12-7.16 (2H, m), 7.30-7.34 (3H, m), 7.53 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.80 (1H, s), 7.96 (2H, d, J=8.0 Hz).

【0123】実施例75 (化合物75の製造)

4-[[[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]アミノ]カルボニル]安息香酸(1.3g)のN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)溶液に、ジフェニルメチルアミン(1.2ml)、1-ヒド

元素分析値  $C_{27}H_{25}N_5O_2 \cdot 0.5H_2O$  として

Calcd.: C, 70.42; H, 5.69; N, 15.21.

Found: C, 70.15; H, 5.62; N, 15.49.

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.30 (3H, s), 4.26 (2H, d, J=5.8 Hz), 6.42 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.79 (2H, s, br), 7.26-7.37 (10H, m), 7.93 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.94 (1H, s), 8.02 (2H, d, J=8.2 Hz), 9.08 (1H, t, J=5.8 Hz), 9.41 (1H, d, J=8.8 Hz).

【0124】実施例76 (化合物76の製造)

4-[[[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル](ベンジル)アミノ]カルボニル]安息香酸(0.38g)のジメチルホルムアミド(20ml)溶液にベンズヒドリルアミン(0.28g)、1-ヒド

元素分析値  $C_{34}H_{31}N_5O_2$  として

Calcd.: C, 75.39; H, 5.77; N, 12.93.

Found: C, 75.53; H, 5.62; N, 12.96.

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.47 (3H, s), 4.37 (2H, s), 4.54 (2H, s), 6.16 (2H, s, br), 6.42 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.64 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.13-7.48 (1H, m), 7.51 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.74 (1H, s), 7.83 (2H, d, J=8.4 Hz).

【0125】実施例77 (化合物77の製造)

水素化ナトリウム(油性、60%、146mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(15ml)にけん濁させ、ジフェニルメタノール(721mg)を加えて室温で1時間攪拌した。N-[(4-アミノ-2-メチル-5-

元素分析値  $C_{34}H_{32}N_4O_2$  として

Calcd.: C, 77.25; H, 6.10; N, 10.60.

Found: C, 76.96; H, 6.21; N, 10.40.

$^1H$ -NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 2.50 (3H, s), 4.43 (2H, s), 4.53 (4H, s), 5.42 (1H, s), 6.24 (2H, s, br), 7.19-7.47 (19H, m), 7.73 (1H, s).

【0126】実施例78 (化合物78の製造)

4-[[[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル](ベンジル)アミノ]カルボニル]安息香酸(377mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、1,2-ジフェニルエチルアミン(0.29ml)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(234mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(286mg)を順次加え、室温で15時間攪拌した。水と酢酸エ

ロキシベンゾトリアゾール水和物(1.1g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(1.3g)を順次加え、室温で15時間攪拌した。水と酢酸エチルを加えて両方に不溶の固体をろ取し、水、酢酸エチルの順に洗ってN-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N'-ベンズヒドリルテレフタルアミド(化合物75)(1.5g)を得た。

mp 300°C以上

ロキシベンゾトリアゾール水和物(0.23g)1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.29g)を加え、室温で6時間かき混ぜた。減圧下、溶媒を留去し、酢酸エチルを加えて、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-エタノール)に付し、得られた結晶をエタノールから再結晶して、N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N'-ベンズヒドリル-N-ベンジルテレフタルアミド(化合物76)(0.22g)を無色結晶として得た。

mp 231-232°C

ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-4-(クロロメチル)ベンズアミドを加え、室温で一晩(15時間)攪拌した。水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製した後、エタノールから再結晶してN-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-4-[(ベンズヒドリルオキシ)メチル]-N-ベンジルベンズアミド(化合物77)(239mg)を得た。

mp 162-163°C

ル)メチル](ベンジル)アミノ]カルボニル]安息香酸(377mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、1,2-ジフェニルエチルアミン(0.29ml)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(234mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(286mg)を順次加え、室温で15時間攪拌した。水と酢酸エ

チルを加えて両方に不溶の固体をろ取し、水、酢酸エチルの順に洗ってN-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-N'-(1,

元素分析値  $C_{35}H_{33}N_5O_2 \cdot 0.25H_2O$  として

Calcd.: C, 75.04; H, 6.03; N, 12.50.

Found: C, 75.13; H, 6.02; N, 12.63.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.50 (3H, s), 3.21 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.35 (2H, s), 4.53 (2H, s), 5.43 (1H, dt, J<sub>d</sub>=7.4 Hz, J<sub>t</sub>=7.4 Hz), 6.17 (2H, s, br), 6.35 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.06-7.49 (17H, m), 7.65 (1H, s), 7.71 (1H, d, J=10.6 Hz).

【0127】実施例79 (化合物79の製造)

4-[[[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル](ベンジル)アミノ]カルボニル]安息香酸 (377mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチルアミン (0.22ml)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和水物 (232mg)、1-エチル-

元素分析値  $C_{31}H_{31}N_5O_2 \cdot 0.25H_2O$  として

Calcd.: C, 72.99; H, 6.22; N, 13.73.

Found: C, 72.95; H, 6.28; N, 13.57.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.80-2.01 (3H, m), 2.09-2.15 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.81 (2H, s, br), 4.37 (2H, s), 4.54 (2H, s), 5.36 (1H, s, br), 6.20 (2H, s, br), 6.31 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.13-7.41 (9H, m), 7.51 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.74 (1H, s), 7.79 (2H, d, J=8.4 Hz).

【0128】実施例80 (化合物80の製造)

4-[[[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル](ベンジル)アミノ]カルボニル]安息香酸 (375mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (1

元素分析値  $C_{30}H_{29}N_5O_2 \cdot 0.5H_2O$  として

Calcd.: C, 71.98; H, 6.04; N, 13.99.

Found: C, 71.71; H, 6.00; N, 13.85.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.50 (3H, s), 2.84 (1H, s, br), 2.97 (1H, s, br), 3.59 (1H, s, br), 3.98 (1H, s, br), 4.42 (2H, s), 4.56 (3H, s, br), 4.88 (1H, s, br), 6.20 (2H, s, br), 7.19-7.23 (6H, m), 7.35-7.55 (7H, m), 7.76 (1H, s).

【0129】実施例81 (化合物81の製造)

4-[[[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニ

2-ジフェニルエチル)テレフタルアミド (化合物78) (395mg) を得た。

mp 260-261°C

3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (287mg) を順次加え、室温で15時間攪拌した。水を加えて不溶の固体をろ取し、酢酸エチルで洗ってN-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-N'-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)テレフタルアミド (89mg) を得た。また、ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さを酢酸エチルから再結晶してさらにN-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-N'-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)テレフタルアミド (化合物79) (158mg) を得た。

mp 220-221°C

0ml) 溶液に、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (0.19ml)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和水物 (230mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (288mg) を順次加え、室温で15時間攪拌した。水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをエタノールから再結晶してN-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-4-(3, 4-ジヒドロ-2-(1H)-イソキノリルカルボニル)ベンズアミド (化合物80) (330mg) を得た。

mp 226°C

ル)メチル](ベンジル)アミノ]カルボニル]安息香酸 (337mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に、1-アミノインダン (0.17ml)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和水物 (208mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (259mg) を順次加え、室温で15時間攪拌した。水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをエタノールから再結晶してN-[(4-アミノ-2-メ

チル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-N'-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)テレフタルアミド(化合物81)(178mg)を

元素分析値  $C_{30}H_{29}N_5O_2 \cdot 0.25H_2O$  として

Calcd.: C, 72.63; H, 5.99; N, 14.12.

Found: C, 72.47; H, 5.94; N, 14.35.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.82-1.96 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.63-2.74 (1H, m), 2.90-3.03 (2H, m), 4.37 (2H, s), 4.54 (2H, s), 5.61-5.73 (1H, m), 6.20 (2H, s, br), 6.31 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.16-7.46 (9H, m), 7.50 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.74 (1H, s), 7.80 (2H, d, J=8.2 Hz).

【0130】実施例82(化合物82の製造)

4-[[[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル](ベンジル)アミノ]カルボニル]安息香酸(375mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(1

元素分析値  $C_{31}H_{27}N_5O_2 \cdot 0.75H_2O$  として

Calcd.: C, 72.28; H, 5.58; N, 13.60.

Found: C, 72.50; H, 5.62; N, 13.42.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.51 (3H, s), 4.42 (2H, s), 4.56 (2H, s), 6.18 (2H, s, br), 7.22 (2H, dd, J=1.8&8.2 Hz), 7.37-7.61 (8H, m), 7.75 (2H, d, J=3.6 Hz), 7.77 (1H, d, J=4.4 Hz), 7.84-8.01 (5H, m), 8.25 (1H, s).

【0131】実施例83(化合物83の製造)

4-アミノ-5-アミノメチル-2-メチルピリミジン(2.07g)をジメチルホルムアミド(12ml)に溶解し、4-ジメチルアミノピリジン(2.07g)を加えて、氷浴中で攪拌しながら塩化4-クロロメチルベンゾイル(3.20g)を加え、同条件下0.5時間攪拌した。水(40ml)を加え更に飽和炭酸水素ナトリウム水(10ml)を加えて析出した結晶をろ取し、水洗し乾燥してN-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-4-(クロロメチル)ベンズアミド(化合物83)(2.46g)を無色結晶として得た。

mp 300°C以上

$^1H$ -NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.30 (3H, s), 4.24 (2H, d), 4.82 (2H, s), 6.81 (2H, br), 7.54 (2H, d), 7.86 (2H, d), 7.93 (1H, s), 9.01 (1H, br-t).

【0132】実施例84(化合物84の製造)

4-アミノ-5-(ベンジルアミノメチル)-2-メチルピリミジン(6.4g)、4-ジメチルアミノピリジ

得た。

mp 208-210°C

0ml)溶液に、1-ナフチルアミン(215mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(153mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(288mg)を順次加え、室温で15時間攪拌した。水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を水で二回、飽和食塩水で一回洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをエタノールから再結晶してN-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-N'-(1-ナフチル)テレフタルアミド(化合物82)(178mg)を得た。

mp 259-260°C.

ン(3.8g)のジメチルホルムアミド(50ml)溶液に0°Cで塩化4-クロロメチルベンゾイル(5.8g)のジメチルホルムアミド(15ml)溶液を滴下した。同温で3時間かき混ぜ、炭酸水素ナトリウム水(1l)を加え、1時間かき混ぜた。析出した結晶をろ取し、水洗、乾燥してN-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-4-(クロロメチル)ベンズアミド(化合物84)(9.4g)を無色結晶として得た。

mp 177-179°C

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.5 (3H, s), 4.42 (2H, s), 4.54 (2H, s), 4.56 (2H, s), 6.15 (2H, br), 7.12-7.43 (9H, m), 7.74 (1H, s).

【0133】実施例85(化合物85の製造)

2,4-ジフェニルピラゾール(880mg)をジメチルホルムアミド(6ml)に溶解し、60%油性水素化ナトリウム(176mg)を加えて15分間攪拌した。次にヨウ化カリウム(100mg)、N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-4-(クロロメチル)ベンズアミド(1.16g)を加えて室温で64時間攪拌した。反応液に水(100ml)、酢酸エチル(200ml)、ヘキサン(50ml)を加えて振り混ぜ分液した。上層を水洗し減圧下に濃縮し、残さ(結晶)をイソプロピルエーテルで洗浄しエタノールから再結晶してN-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンズアミ

D (化合物85) を無色結晶 (1.13 g) で得た。

mp 238-239°C

元素分析値  $C_{29}H_{26}N_6O \cdot 0.02H_2O$  として

Calcd.: C, 73.34%; H, 5.53%; N, 17.70%

Found: C, 73.06%; H, 5.66%; N, 17.74%

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.28 (3H, s), 4.21 (2H, d), 5.50 (2H, s), 6.78 (2H, br), 6.99 (1H, s), 7.12 (2H, d), 7.28-7.46 (8H, m), 7.77 (2H, d), 7.86 (2H, d), 7.91 (1H, s), 8.93 (1H, br).

【0134】実施例86 (化合物86の製造)

N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンズアミド (474mg) をジメチルホルムアミド (3ml) に溶解し60%油性

水素化ナトリウム (40mg) を加えて室温で10分間攪拌した。次にヨウ化カリウム (100mg)、ベンジルククロライド (127mg) を加えて室温で5時間攪拌した。水と酢酸エチルとで分配し酢酸エチル層を減圧下に濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製してN-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンズアミド (化合物86) (122mg) を無色結晶として得た。

mp 198-199°C

元素分析値  $C_{36}H_{32}N_6O \cdot 0.1H_2O$  として

Calcd.: C, 76.33%; H, 5.73%; N, 14.84%

Found: C, 76.25%; H, 5.70%; N, 14.68%

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.30 (3H, s), 4.0-4.65 (4H, m), 5.45 (2H, s), 6.85 (1H, br), 6.96 (1H, s), 7.05 (2H, d), 7.13 (1H, br), 7.25-7.45 (15H, m), 7.74 (1H, br), 7.85 (2H, d).

【0135】実施例87 (化合物87の製造)

N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンズアミド (474mg) をDMF (3ml) に溶解し60%油性水素化ナトリウ

ム (40mg) を加えて室温で10分間攪拌した。次にヨウ化カリウム (100mg)、ベンジルククロライド (127mg) を加えて室温で5時間攪拌した。水と酢酸エチルとで分配し酢酸エチル層を減圧下に濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製してN-[(4-ジベンジルアミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンズアミド (化合物87) (50mg) を無色結晶として得た。

mp 180-181°C

元素分析値  $C_{43}H_{38}N_6O$  として

Calcd.: C, 78.87%; H, 5.85%; N, 12.83%

Found: C, 78.68%; H, 5.78%; N, 12.56%

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.50 (3H, s), 4.34 (2H, s), 4.48 (2H, s), 4.75 (2H, d), 5.37 (2H, s), 6.66 (1H, s), 7.01 (2H, d), 7.11-7.25 (4H, m), 7.28-7.45 (16H, m), 7.57 (1H, br), 7.62 (1H, s), 7.82-7.87 (2H, m).

【0136】実施例88 (化合物88の製造)

N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-4-[(3,5-ジフェニル

-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンズアミド (0.67g) をエタノールに溶かし、1N塩酸 (4ml) を加えた。減圧下溶媒を留去し、エタノールを加えて濃縮する操作を3回繰り返し、結晶を得た。得られた結晶をアセトンで洗い、N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンズアミド塩酸塩 (化合物88) (0.69g) を無色結晶として得た。

mp 168-173°C

元素分析値  $C_{36}H_{32}N_6O \cdot HCl \cdot H_2O$  として

Calcd.: C, 69.83%; H, 5.70%; N, 13.57%

Found: C, 69.57%; H, 5.94%; N, 13.65%

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.49 (3H, s), 3.9-5.0 (6H, m), 5.47 (2H, s), 6.97 (1H, s), 7.02-7.17 (4H, m), 7.20-7.56 (13H, m), 7.8-7.88 (2H, d,  $J=7Hz$ ), 8.02 (1

H, brs), 8.12-9.2 (1H, br).

【0137】実施例89 (化合物89の製造)

ジベンゾイルメタン (6.27g) をテトラヒドロフラン (50ml) に溶解し60%油性水素化ナトリウム (840mg) を加えて10分間攪拌した。次にヨウ化

カリウム (1 g)、N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-4-(クロロメチル)ベンズアミド (2.04 g) を加えて2時間攪拌した後浴温90-95℃で5時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残さに酢酸エチル (40 ml)、水 (40 ml) を加えて析出した結晶をろ取り水と酢酸エチルで洗浄し

元素分析値  $C_{29}H_{26}N_4O_3$  として

Calcd. : C, 72.79%; H, 5.48%; N, 11.71%

Found : C, 72.62%; H, 5.60%; N, 11.77%

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.28 (3H, s), 3.29 (2H, d), 4.20 (2H, d), 6.21 (1H, t), 6.79 (2H, br), 7.40-7.52 (6H, m), 7.59-7.73 (4H, m), 7.89-7.99 (5H, m), 8.87 (1H, br).

【0138】実施例90 (化合物90の製造)

N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-4-[(2-ベンゾイル-3-オキソ-3-フェニルプロピル)ベンズアミド (479 mg)、ヒド

元素分析値  $C_{29}H_{25}N_6O_2$  として

Calcd. : C, 73.25%; H, 5.30%; N, 14.73%

Found : C, 73.11%; H, 5.26%; N, 14.80%

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.29 (3H, s), 4.19 (2H, s), 4.21 (2H, d), 6.79 (2H, br), 7.20 (2H, d), 7.43-7.53 (8H, m), 7.67-7.78 (2H, m), 7.91 (1H, s), 8.92 (1H, br).

【0139】実施例91 (化合物91の製造)

60%水素化ナトリウム (0.32 g、ヘキサンで洗浄) のテトラヒドロフラン (20 ml) 懸濁液にジベンゾイルメタン (2.4 g)、ヨウ化カリウム (0.44 g)、N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-4-(クロロメチル)ベンズアミド (1.0 g) を加え、2時間加熱還流した。減圧下、溶媒を留去し、酢酸エチルを加えた。不溶物をろ去し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。無水

元素分析値  $C_{36}H_{31}N_5O_2 \cdot HCl \cdot 0.2H_2O$  として

Calcd. : C, 71.38%; H, 5.39%; N, 11.56%

Found : C, 71.37%; H, 5.24%; N, 11.37%

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.48 (3H, s), 3.85-4.83 (6H, m), 7.0-7.18 (4H, m), 7.22-7.57 (15H, m), 7.61-7.75 (2H, m), 8.0 (1H, s), 8.6 (1H, br).

【0140】実施例92 (化合物92の製造)

N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-4-[(2-ベンゾイル-3-オキソ-3-フェニルプロピル)ベンズアミド (479 mg)、ヒド

元素分析値  $C_{29}H_{26}N_6O \cdot 0.5H_2O$  として

乾燥してN-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-4-[(2-ベンゾイル-3-オキソ-3-フェニルプロピル)ベンズアミド (化合物89) (2.05 g) を無色結晶として得た。

mp 250-251℃

ロキシルアミン塩酸塩 (100 mg) をエタノール (12 ml) 中で浴温110℃で15時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し残さを酢酸エチル (70 ml)、炭酸水素ナトリウム水 (20 ml) と振り混ぜ分液し上層を水洗して減圧下に濃縮した。残さ (結晶) をエタノールで洗浄し、乾燥してN-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-4-[(3,5-ジフェニル-4-イソキサゾリル)メチル]ベンズアミド (化合物90) を無色結晶 (330 mg) で得た。

mp 232-233℃

硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-エタノール) に付し、結晶 (1.0 g) を得た。この結晶 (0.5 g) をエタノール (20 ml) に溶かし、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (92 mg) を加えて14時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルと水を加え、析出した結晶をろ取り、乾燥した。これに、エタノール (10 ml)、1N塩酸 (1.0 ml) を加え、加熱して溶かした。濃縮し、残さをエタノールから再結晶してN-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-4-[(3,5-ジフェニル-4-イソキサゾリル)メチル]ベンズアミド塩酸塩 (化合物91) (0.35 g) を無色結晶として得た。

mp 247-248℃

ラジン塩酸塩 (83 mg) 酢酸カリウム (98 mg) をエタノール (8 ml) 中で浴温110℃で15時間攪拌した。反応液から析出した結晶をろ取り、水、エタノールの順で洗浄し乾燥して、N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ベンズアミド (化合物92) (390 mg) を無色結晶として得た。

mp 295-296℃



Calcd. : C, 72.03%; H, 5.63%; N, 17.38%

Found : C, 72.12%; H, 5.78%; N, 17.62%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.29 (3H, s), 4.14 (2H, s), 4.21 (2H, d), 6.81 (2H, br), 7.20 (2H, s, br), 7.26–7.37 (10H, m), 7.93 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.94 (2H, d), 7.30–7.55 (10H, m), 7.76 (2H, d), 7.91 (1H, s), 8.92 (1H, br).

【0141】実施例93 (化合物93の製造)

水素化ナトリウム (油性、60%、66mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) にけん濁させ、2-フェニルインドール (290mg) を加えて室温で1時間攪拌した。N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-4-(クロロメ

チル)ベンズアミド (571mg) を加え、室温で5時間攪拌した。水と酢酸エチルを加えて不溶の固体をろ取り、酢酸エチルで洗浄してN-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンズアミド (315mg) を得た。ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さを酢酸エチルから再結晶してさらにN-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンズアミド (化合物93) (105mg) を得た。

mp 210–211°C

元素分析値  $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O} \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$  として

Calcd. : C, 76.27; H, 5.94; N, 12.71.

Found : C, 76.17; H, 5.83; N, 12.79.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.48 (3H, s), 4.41 (2H, s), 4.51 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.16 (2H, s, br), 6.64 (1H, s), 7.01 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.12–7.20 (6H, m), 7.2–7.4 (9H, m), 7.6–7.7 (1H, m), 7.71 (1H, s).

【0142】実施例94 (化合物94の製造)

水素化ナトリウム (油性、60%、66mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) にけん濁させ、2-フェニルイミダゾール (216mg) を加えて室温で1

時間攪拌した。N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-4-(クロロメチル)ベンズアミド (571mg) を加え、室温で15時間攪拌した。水と酢酸エチルを加えて不溶の固体をろ取り、酢酸エチルから再結晶してN-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-4-[(2-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]ベンズアミド (化合物94) (289mg) を得た。

mp 154–155°C

元素分析値  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O} \cdot 1.75\text{H}_2\text{O}$  として

Calcd. : C, 69.28; H, 6.10; N, 16.16.

Found : C, 69.18; H, 6.08; N, 15.97.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.49 (3H, s), 4.41 (2H, s), 4.53 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.17 (2H, s, br), 6.94 (1H, d,  $J=1.4\text{ Hz}$ ), 7.07 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.18–7.22 (3H, m), 7.27–7.51 (10H, m), 7.73 (1H, s).

【0143】実施例95 (化合物95の製造)

N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-4-フルオロベンズアミド

(229mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (2ml) 溶液に、2-フェニルフェノール (114mg) と炭酸カリウム (113mg) を加えて160°Cで14時間加熱攪拌した。水と酢酸エチルを加えて不溶の固体をろ取り、エタノールから再結晶してN-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-4-([1, 1'-ビフェニル]-2-イルオキシ)ベンズアミド (化合物95) (93mg) を得た。

mp 211–212°C

元素分析値  $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$  として

Calcd. : C, 76.09; H, 5.69; N, 11.09.

Found : C, 75.81; H, 5.56; N, 11.33.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.48 (3H, s), 4.41 (2H, s), 4.50 (2H, s), 6.26 (2H, s, br), 6.819 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 6.820 (1H, dd,  $J=4.$

4&9.2 Hz), 7.05 (1H, dd,  $J=1.8$  & 7.6 Hz), 7.18–7.47 (15H, m), 7.69 (1H, s).

【0144】実施例96 (化合物96の製造)

水素化ナトリウム（油性、60%、66mg）をN、N-ジメチルホルムアミド（5ml）にけん濁させ、2-[5-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-3-イル]ピリジン（333mg）を加えて室温で1時間攪拌した。N-[（4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル）メチル]-N-ベンジル-4-（クロロメチル）ベンズアミド（571mg）を加え、室温で15時間攪拌した。水と酢酸エチルを加えて不溶の固体をろ取し、

元素分析値  $C_{34}H_{30}N_8O \cdot 0.75H_2O$  として

Calcd. : C, 70.39; H, 5.47; N, 19.31.

Found : C, 70.30; H, 5.26; N, 19.38.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.47 (3H, s), 4.35 (2H, s), 4.48 (2H, s), 6.0-6.3 (2H, br), 6.07 (2H, s), 7.17-7.38 (14H, m), 7.56-7.76 (3H, m), 8.00 (1H, d, J=8.4Hz), 8.56-8.64 (1H, m).

【0145】実施例97（化合物97の製造）

4-アミノ-5-アミノメチル-2-メチルピリミジン炭酸塩（14.0g）のピリジン（200ml）溶液に、4-ジメチルアミノピリジン（12.2g）を加えた。0℃に冷却し、4-フルオロ安息香酸塩化物（8.4ml）を5分かけて滴下した。0℃で1時間、室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。水と酢酸エチルを加えて不溶の固体をろ取して、水、酢酸エチルの順に洗浄してN-[（4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル）メチル]-4-フルオロベンズアミド（4.6g）を得た。また、ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、生成した結晶をエタノールより再結晶してさらにN-[（4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル）メチル]-4-フルオロベンズアミド（化合物97）（2.1g）を得た。

mp 262-263℃

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.48 (3H, s), 4.49 (2H, d, J=6.2Hz), 6.06 (2H, s, br), 6.74 (1H, s, br), 7.11 (1H, d, J=8.4Hz), 7.15 (1H, d, J=8.8Hz), 7.78-7.85 (2H, m), 7.98 (1H, s).

【0146】実施例98（化合物98の製造）

水素化ナトリウム（油性、60%、174mg）をN、N-ジメチルホルムアミド（10ml）にけん濁させ、N-[（4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル）メチル]-4-フルオロベンズアミド（1.0g）を加

元素分析値  $C_{21}H_{22}N_4OS$  として

Calcd. : C, 66.64; H, 5.86; N, 14.80.

Found : C, 66.41; H, 5.78; N, 14.68.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.45 (3H, s), 3.38 (2H, s), 3.70 (2H, s),

水、酢酸エチルの順に洗浄し、エタノールから再結晶してN-[（4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル）メチル]-N-ベンジル-4-[（3,5-ジ（2-ピリジニル）-1H-ピラゾール-1-イル）メチル]ベンズアミド（化合物96）（476mg）を得た。

mp 249-250℃

えて室温で30分攪拌した。0℃に冷却し、ベンジルクロライド（4.7ml）のN、N-ジメチルホルムアミド（5ml）溶液を30分で滴下した。徐々に室温まで昇温し、15時間攪拌した。水と酢酸エチルを加えて分液して有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、更に酢酸エチルから再結晶してN-[（4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル）メチル]-N-ベンジル-4-フルオロベンズアミド（化合物98）（223mg）を得た。

mp 152-154℃

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.50 (3H, s), 4.43 (2H, s), 4.54 (2H, s), 6.22 (2H, s, br), 7.04 (1H, d, J=8.8Hz), 7.09 (1H, d, J=8.6Hz), 7.21 (2H, dd, J=2.2&8.0Hz), 7.35-7.51 (5H, m), 7.73 (1H, s).

【0147】実施例99（化合物99の製造）

無水酢酸（0.84ml）にギ酸（0.41ml）を室温で加え、混合物を60℃で2時間攪拌した。空冷後、テトラヒドロフラン（10ml）で希釈した。N-[（4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル）メチル]-N-[2-（ベンジルスルファニルメチル）フェニル]アミン（708mg）のテトラヒドロフラン（10ml）溶液を0℃に加えた。混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらにエーテルから再結晶を行い、（4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル）メチル[2-（ベンジルスルファニルメチル）フェニル]ホルムアミド（化合物99）（313mg）を無色結晶として得た。

mp 91-93℃.

4.58 (2H, br), 5.96 (2H, br), 6.86 (1H, d, J=7.0Hz), 7.20-

7. 35 (8H, m), 7. 48 (1H, s), 8. 16 (1H, s).

IR (KBr) 1661, 1593, 1559, 1493, 1472, 1454, 1433, 1372, 1265, 768, 714  $\text{cm}^{-1}$ .

【0148】実施例100 (化合物100の製造)

4-アミノ-5-ヒドロキシメチル-2-メチルピリミジン (1. 0g) のジクロロメタン (15ml) けん濁液にメタンスルホニルクロリド (0. 82g)、ついでトリエチルアミン (0. 76g) を加え、室温で13時間攪拌した。不溶物をろ取りジクロロメタンで洗った。ジクロロメタン溶液を合わせて、この溶液に、トルイジン (0. 77g)、トリエチルアミン (1. 1ml) を加え、3時間加熱還流した。有機層を炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥

元素分析値  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4$  として

Calcd. : C, 68. 39; H, 7. 06; N, 24. 54.

Found : C, 68. 24; H, 7. 08; N, 24. 54.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2. 12 (3H, s), 2. 45 (3H, s), 4. 65 (2H, s), 6. 51 (2H, br), 6. 92 (1H, d,  $J=7. 4\text{Hz}$ ), 7. 13-7. 43 (3H, m), 7. 49 (1H, s), 8. 12 (1H, s).

【0149】実施例101 (化合物101の製造)

N-(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチルベンゾチアゾリウム ブロミド 臭化水素酸塩 (0. 48g) をエタノール (10ml) に溶解させ、28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (0. 66

元素分析値  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$  として

Calcd. : C, 61. 12; H, 5. 77; N, 17. 82.

Found : C, 60. 97; H, 5. 96; N, 17. 65.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2. 45 (3H, s), 3. 5 (2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 5. 08-5. 23 (2H, m), 5. 67-5. 92 (1H, m), 6. 06 (2H, br), 6. 03-7. 43 (4H, m), 7. 49 (1H, s), 8. 09 (1H, s).

【0150】実施例102 (化合物102の製造)

N-(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチルベンゾチアゾリウムブロミド臭化水素酸塩 (600mg) を水 (6. 0ml) に溶解させ、10%水酸化ナトリウム水溶液 (1. 59ml) を室温で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。エタノール (6. 0ml)、ベンズヒドリル2-クロロエチルエーテル (48

元素分析値  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  として

Calcd. : C, 56. 58; H, 5. 70; N, 17. 60.

Found : C, 56. 29; H, 5. 71; N, 17. 39.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2. 23 (1H, br), 2. 45 (3H, s), 3. 05 (2H, t,  $J=6. 3\text{Hz}$ ), 3. 74 (2H, t,  $J=6. 2\text{H}$

した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、2-メチル-5-(2-トリイジノメチル)-4-ピリミジンアミンを得た。無水酢酸 (0. 11ml)、ギ酸 (0. 053ml) の混合物を60°Cで2時間攪拌した。テトラヒドロフラン (1ml) を加え、2-メチル-5-(2-トリイジノメチル)-4-ピリミジンアミンのテトラヒドロフラン (15ml) 溶液を、0°Cで滴下した。混合物を室温で1時間、60°Cで21時間攪拌した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル [2-メチルフェニル] ホルムアミド (化合物100) (80mg) を無色結晶として得た。

mp 125-127°C

g) を室温で加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、アリルブロミド (0. 29g) を加え、混合物を室温で41時間攪拌した。減圧下濃縮し、残さを酢酸エチルに溶かし、炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル [2-アリルフェニル] ホルムアミド (化合物101) (0. 28g) を黄色結晶として得た。

mp 133-135°C.

9mg) 及びヨウ化ナトリウム (297mg) を順次加えた。混合物を85°Cで4時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣に酢酸エチルを加えた。その混合物を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出した。これらの有機層を併せ、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチルから再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル [2-[(2-ヒドロキシエチル) スルファニル] フェニル] ホルムアミド (化合物102) (151mg) を無色結晶として得た。

mp 148°C.

z), 4. 71 (2H, brs), 6. 04 (2H, br), 6. 93 (1H, dd,  $J=7. 8, 0. 8\text{Hz}$ ), 7. 18 (1H, td,  $J=7. 1, 2. 5\text{H}$

z), 7.31-7.41 (2H, m), 7.49 (1H, s), 8.10 (1H, s).

IR (KBr) 1661, 1595, 1472, 1435  $\text{cm}^{-1}$ .

【0151】実施例103 (化合物103の製造)

N-(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチルベンゾチアゾリウムブロミド臭化水素酸塩 (840 mg) を水 (8.0 ml) に溶解させ、10%水酸化ナトリウム水溶液 (2.4 ml) を室温で加えた。混合物を室温で0.5時間攪拌した。酢酸3-クロロプロピル (412 mg) 及びヨウ化ナトリウム (452 mg) の

元素分析値  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$  として

Calcd.: C, 56.89; H, 6.15; N, 16.58.

Found: C, 57.06; H, 5.98; N, 16.31.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.76-1.89 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.96 (2H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.69 (2H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 4.70 (2H, br), 6.06 (2H, br), 6.92 (1H, d,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 7.11-7.20 (1H, m), 7.34-7.37 (2H, m), 7.50 (1H, s), 8.08 (1H, s), OHは同定していない。

IR (KBr) 1661, 1595, 1557, 1472, 1435, 1372, 764, 733  $\text{cm}^{-1}$ .

【0152】実施例104 (化合物104の製造)

N-(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチルベンゾチアゾリウムブロミド臭化水素酸塩 (749 mg) を水 (7.5 ml) に溶解させ、10%水酸化ナ

元素分析値  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  として

Calcd.: C, 58.94; H, 6.40; N, 16.17.

Found: C, 58.71; H, 6.36; N, 16.36.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.59-1.69 (4H, m), 2.13 (1H, br), 2.45 (3H, s), 2.87 (2H, t,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 3.64 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 4.70 (2H, s), 6.07 (2H, br), 6.95 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.12-7.20 (1H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.50 (1H, s), 8.08 (1H, s).

IR (KBr) 3318, 1659, 1595, 1559, 1472, 1435  $\text{cm}^{-1}$ .

【0153】実施例105 (化合物105の製造)

N-(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチルベンゾチアゾリウムブロミド臭化水素酸塩 (500 mg) を水 (5.0 ml) に溶解させ、10%水酸化ナ

元素分析値  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$  として

Calcd.: C, 66.71; H, 6.21; N, 14.14.

Found: C, 66.72; H, 6.07; N, 14.08.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.94 (2H, qu int,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 2.44 (3H, s),

エタノール溶液 (8.0 ml) を室温に加え、混合物を90°Cで2時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-エーテルから再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-[(3-ヒドロキシプロピル)スルファニル]フェニル]ホルムアミド (化合物103) (266 mg) を無色結晶として得た。

mp 136-137°C.

トリウム水溶液 (2.15 ml) を室温で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。酢酸4-ブロモブチル (398 mg) のエタノール溶液 (5.0 ml) を室温に加え、混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-[(4-ヒドロキシブチル)スルファニル]フェニル]ホルムアミド (化合物104) (168 mg) を無色結晶として得た。

mp 98-99°C.

トリウム水溶液 (1.43 ml) を室温で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。1-ブロモ-3-フェニルプロパン (238 mg) のエタノール溶液 (5.0 ml) を室温に加え、混合物を室温で13.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらにエーテル-ヘキサンで再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-[(3-フェニルプロピル)スルファニル]フェニル]ホルムアミド (化合物105) (377 mg) を無色結晶として得た。

mp 89-90°C.

2.73 (2H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 2.84 (2H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 4.69 (2H, br

s), 6.01 (2H, brs), 6.84 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.08-7.34 (8H, m), 7.48 (1H, s), 8.07 (1H, s). IR (KBr) 3324, 1663, 1591, 1557, 1472, 1435, 1370, 762, 733, 702  $\text{cm}^{-1}$ .

【0154】実施例106 (化合物106の製造)

N-(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチルベンゾチアゾリウムブロミド臭化水素酸塩(840 mg)を水(8.0 ml)に溶解させ、10%水酸化ナトリウム水溶液(2.4 ml)を室温で加えた。混合物を室温で0.5時間攪拌した。酢酸3-クロロプロピル

元素分析値  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  として

Calcd.: C, 57.73; H, 5.92; N, 14.96.

Found: C, 57.48; H, 6.06; N, 14.68.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.93 (2H, quint,  $J=6.8$  Hz), 2.07 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.93 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 4.15 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 4.69 (2H, br), 6.01 (2H, br), 6.88 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.15 (1H, td,  $J=7.1, 2.4$  Hz), 7.31-7.41 (2H, m), 7.49 (1H, s), 8.09 (1H, s).

IR (KBr) 1736, 1663, 1591, 1564, 1474, 1435, 1242, 1040, 764  $\text{cm}^{-1}$ .

【0155】実施例107 (化合物107の製造)

N-(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチルベンゾチアゾリウムブロミド臭化水素酸塩(749 mg)を水(7.5 ml)に溶解させ、10%水酸化ナトリウム水溶液(2.15 ml)を室温で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。酢酸4-ブチル(3

元素分析値  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

Calcd.: C, 52.59; H, 6.04; N, 12.91.

Found: C, 52.65; H, 6.11; N, 12.97.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.54-1.65 (4H, m), 1.99 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.96 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 4.00 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 4.69 (2H, s), 7.27-7.50 (4H, m), 7.99 (1H, s), 8.16 (1H, s), around 8.2 (1H, br), 9.45 (1H, br).

IR (KBr) 3285, 2683, 1730, 1663, 1601, 1474, 1348, 1242, 1042  $\text{cm}^{-1}$ .

【0156】実施例108 (化合物108の製造)

N-(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチルベンゾチアゾリウムブロミド臭化水素酸塩(600 mg)を水(6.0 ml)に溶解させ、10%水酸化ナ

(412 mg)及びヨウ化ナトリウム(452 mg)のエタノール溶液(8.0 ml)を室温に加え、混合物を90°Cで2時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い、酢酸3-[[2-[[[4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル(ホルミル)アミノ]フェニル]スルファニル]プロピル(化合物106)(237 mg)を無色結晶として得た。  
mp 104-105°C.

98 mg)のエタノール溶液(5.0 ml)を室温に加え、混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸4-[[2-[[[4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル(ホルミル)アミノ]フェニル]スルファニル]ブチル(324 mg)をオイルとして得た。酢酸4-[[2-[[[4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル(ホルミル)アミノ]フェニル]スルファニル]ブチル(324 mg)を酢酸エチル(1.0 ml)に溶解させ、1規定塩酸(エーテル)を加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、酢酸4-[[2-[[[4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル(ホルミル)アミノ]フェニル]スルファニル]ブチル塩酸塩(化合物107)(170 mg)をアモルファスとして得た。

トリウム水溶液(1.59 ml)を室温で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。エタノール(6.0 ml)、ベンズヒドリル2-クロロエチルエーテル(489 mg)及びヨウ化ナトリウム(297 mg)を順次加えた。混合物を85°Cで4時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣に酢酸エチルを加えた。その混合物を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出した。これらの有機層を併せ、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチルから再結晶を行い(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[[2-[[2-(ベンズヒドリロキシ)エチル]スルファニル]フェニル]ホルムアミド(317 mg)を得た。これをエタノール(6.0 ml

1) に溶かし、フマル酸 (76mg) を加えて室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い、

(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル

元素分析値  $C_{28}H_{28}N_4O_2S \cdot C_4H_4O_4$  として

Calcd. : C, 63.98; H, 5.37; N, 9.33.

Found : C, 63.94; H, 5.60; N, 9.34.

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.23 (3H, s), 3.18 (2H, t-like), 3.52 (2H, t-like), 4.59 (2H, s), 5.50 (1H, s), 6.63 (2H, s), 6.74 (2H, br), 7.22-7.47 (15H, m), 8.09 (1H, s),  $CO_2H$  は同定していない。

【0157】実施例109 (化合物109の製造)

N-(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチルベンゾチアゾリウムブロミド臭化水素酸塩 (503mg) を水 (5.0ml) に溶解させ、10%水酸化ナトリウム水溶液 (1.44ml) を室温で加えた。混合物を室温で0.5時間攪拌した。2-クロロエチルカルバメート (178mg) 及びヨウ化ナトリウム (270mg) のエタノール溶液 (3.0ml) を室温で加え、混合物を90°Cで2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチルで再結晶を行い、2-[2-[[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル] (ホルミル) アミノ] フェニル] スルファニル] エチルカルバメート及び(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル[2-[(2-ヒドロキシエチル) スルファニル] フェニル] ホルムアミドの混合物を得た。これをジクロロメタン (20ml) に懸濁させ、トリクロロアセチルイソシアナート (0.05ml) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧下、留去した。残渣をメタノール (15ml) に溶解させ、水 (15ml) 及び炭酸カリウム (182mg) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下、若干濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-[2-[[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル] (ホ

元素分析値  $C_{18}H_{22}N_4O_3S$  として

Calcd. : C, 57.73; H, 5.92; N, 14.96.

Found : C, 57.55; H, 5.91; N, 14.90.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.27 (3H, t, J=7.1Hz), 2.46 (3H, s), 2.57 (2H, t, J=7.4Hz), 3.15 (2H, t, J=7.3Hz), 4.16 (2H, q, J=7.2Hz), 4.68 (2H, br), 6.00 (2H, br), 6.88 (1H, d, J=7.8Hz), 7.1

[2-[2-(ベンズヒドロキシ) エチル] スルファニル] フェニル] ホルムアミドフマル酸塩 (化合物108) (329mg) を無色結晶として得た。

mp 172°C.

ルミル) アミノ] フェニル] スルファニル] エチルカルバメート (化合物109) (148mg) を無色結晶として得た。

mp 185°C.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.45 (3H, s), 3.11 (2H, t, J=6.6Hz), 4.17 (2H, t, J=6.6Hz), 4.70 (2H, brs), 4.88 (2H, br), 6.00 (2H, br), 6.95 (1H, dd, J=7.8, 1.0Hz), 7.19 (1H, td, J=7.3, 2.1Hz), 7.37 (1H, td, J=8.0, 1.4Hz), 7.44 (1H, dd, J=8.0, 2.2Hz), 7.50 (1H, s), 8.09 (1H, s). IR (KBr) 1721, 1659, 1595, 1474, 1435, 1404, 1339, 1074, 733  $cm^{-1}$ .

【0158】実施例110 (化合物110の製造)

N-(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチルベンゾチアゾリウムブロミド臭化水素酸塩 (500mg) を水 (5.0ml) に溶解させ、10%水酸化ナトリウム水溶液 (1.43ml) を室温で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。3-ブロモプロピオン酸エチル (238mg) のエタノール溶液 (5.0ml) を室温で加え、混合物を室温で14時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらにエーテル-ヘキサンで再結晶を行い、3-[2-[[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル] (ホルミル) アミノ] フェニル] スルファニル] プロピオン酸エチル (化合物110) (336mg) を無色結晶として得た。

mp 133-134°C.

3-7.21 (1H, m), 7.36-7.39 (2H, m), 7.50 (1H, s), 8.08 (1H, s).

IR (KBr) 1730, 1663, 1593, 1474, 1435, 1373, 1246  $cm^{-1}$ .

【0159】実施例111 (化合物111の製造)

N-(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチルベンゾチアゾリウムブロミド臭化水素酸塩(600mg)を水(6.0ml)に溶解させ、10%水酸化ナトリウム水溶液(1.59ml)を室温で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。エタノール(6.0ml)、トリエチルアミン(0.28ml)、4-クロロエチルモルホリン塩酸塩(369mg)及びヨウ化ナトリウム(297mg)を順次加えた。混合物を85℃で8.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、その混合物を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有

元素分析値  $C_{19}H_{25}N_5O_2S$  として

Calcd.: C, 58.89; H, 6.50; N, 18.07.

Found: C, 58.96; H, 6.48; N, 17.97.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.46 (3H, s), 2.47 (4H, t, J=4.8Hz), 2.56 (2H, dd, J=8.4, 6.2Hz), 3.00 (2H, dd, J=8.4, 6.2Hz), 3.71 (4H, t, J=4.6Hz), 4.70 (2H, br), 6.01 (2H, br), 6.87 (1H, d, J=7.8Hz), 7.15 (1H, dt, J=7.8, 4.4Hz), 7.34-7.36 (2H, m), 7.48 (1H, s), 8.09 (1H, s).  
IR (KBr) 1661, 1591, 1472, 1437, 1115 cm<sup>-1</sup>.

【0160】実施例112(化合物112の製造)

N-(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチルベンゾチアゾリウムブロミド臭化水素酸塩(620mg)を水(6.0ml)に溶解させ、10%水酸化ナトリウム水溶液(1.64ml)を室温で加えた。混合物を室温で0.5時間攪拌した。エタノール(6.0ml)、トリエチルアミン(0.95ml)、ベンズヒドリルクロロメチルスルフィド(1.02g)、ヨウ化ナトリウム(614mg)及びテトラブチルアンモニウムブロミド(22mg)を順次加えた。混合物を室温で1

元素分析値  $C_{27}H_{26}N_4OS_2 \cdot 1/2 C_4H_4O_4$  として

Calcd.: C, 63.95; H, 5.18; N, 10.29.

Found: C, 63.79; H, 5.02; N, 10.26.

$^1H$ -NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.23 (3H, s), 3.89 (2H, s), 4.63 (2H, s), 5.38 (1H, s), 6.62 (1H, s), 6.79 (2H, brs), 7.15 (1H, d, J=7.8Hz), 7.22-7.50 (14H, m), 8.12 (1H, s), CO<sub>2</sub>Hは同定していない。

【0161】実施例113(化合物113の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩(1.09g)をアセトン(30ml)に懸濁させ、2-ブトキシアニリン(1.40g)を室温で加えた。混合物を60℃で6時間攪拌した。反応混合

元素分析値  $C_{16}H_{22}N_4O$  として

Calcd.: C, 67.11; H, 7.74; N, 19.56.

機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-[2-(4-モルホリル)エチル]スルファニル]フェニルホルムアミド(化合物111)(422mg)を無色結晶として得た。

mp 135-136℃.

2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した。その混合物を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-[2-(ベンズヒドリルスルファニル)メチル]スルファニル]フェニルホルムアミド(706mg)をオイルとして得た。(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-[2-(ベンズヒドリルスルファニル)メチル]スルファニル]フェニルホルムアミドをエタノール(12ml)に溶解させ、フマル酸(159mg)を加えた。混合物を室温で15時間攪拌した。エーテルを加えた後、反応混合物を減圧下、濃縮し、ついで、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-[2-(ベンズヒドリルスルファニル)メチル]スルファニル]フェニルホルムアミド1/2フマル酸塩(化合物112)(642mg)を無色結晶として得た。

mp 132℃.

物を炭酸カリウムを用いて塩基性とした後、減圧下、濃縮し、酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い、N-[4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル]メチル-N-(2-ブトキシフェニル)アミン(化合物113)(548mg)を無色結晶として得た。

mp 124℃.

Found : C, 66.98; H, 7.95; N, 19.59.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.45 (2H, sextet,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 1.77 (2H, quint,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 2.53 (3H, s), 3.99 (2H, t,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 4.17 (2H+1H, s), 5.48 (2H, brs), 6.73-6.93 (4H, m), 8.12 (1H, s).

IR (KBr) 1636, 1595, 1564, 1508, 1456, 1246, 1213, 1125, 737  $\text{cm}^{-1}$ .

【0162】実施例114 (化合物114)

無水酢酸 (0.80ml) にギ酸 (0.39ml) を室

元素分析値  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$  として

Calcd. : C, 64.58; H, 7.08; N, 17.72.

Found : C, 64.32; H, 6.90; N, 17.71.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (3H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 1.42 (2H, sextet,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.69 (2H, quint,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.43 (3H, s), 3.90 (2H, t,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 4.69 (2H, s), 6.02 (2H, br), 6.86-6.95 (3H, m), 7.27-7.35 (1H, m), 7.50 (1H, s), 8.12 (1H, s).

IR (KBr) 1667, 1595, 1503, 1472, 1456, 1433, 1273  $\text{cm}^{-1}$ .

【0163】実施例115 (化合物115の製造)

N-(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチルベンゾチアゾリウムブロミド臭化水素酸塩 (506mg) を水 (5.0ml) に溶解させ、10%水酸化ナ

元素分析値  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$  として

Calcd. : C, 60.39; H, 6.40; N, 17.61.

Found : C, 60.35; H, 6.40; N, 17.45.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.27 (6H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.45 (3H, s), 3.42 (1H, septet-like (quint),  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 4.70 (2H, br), 6.00 (2H, br), 6.87 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.15 (1H, td,  $J=7.9, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.30-7.43 (2H, m), 7.48 (1H, s), 8.08 (1H, s).

IR (KBr) 1667, 1591, 1557, 1472, 1435, 1370  $\text{cm}^{-1}$ .

【0164】実施例116 (化合物116の製造)

N-(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチルベンゾチアゾリウムブロミド臭化水素酸塩 (607mg) を水 (5.0ml) に溶解させ、10%水酸化ナトリウム水溶液 (1.75ml) を室温で加えた。混合

元素分析値  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$  として

Calcd. : C, 61.73; H, 4.73; N, 15.65.

温で加え、混合物を60°Cで2時間攪拌した。空冷後、テトラヒドロフラン (5.0ml) で希釈した。N-[ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-(2-ブトキシフェニル)アミン (436mg) のテトラヒドロフラン溶液 (7.5ml) を0°Cで加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンから再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル(2-ブトキシフェニル)ホルムアミド (化合物114) (479mg) を無色結晶として得た。  
mp 149°C.

トリウム水溶液 (1.45ml) を室温で加えた。混合物を室温で0.5時間攪拌した。2-ヨードプロパン (226mg) のエタノール (5.0ml) 溶液を加えた。混合物を室温で13時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、その混合物を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンから再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-[1-(メチルエチル)スルファニル]フェニル]ホルムアミド (化合物115) (324mg) を無色結晶として得た。  
mp 154-155°C.

物を室温で0.5時間攪拌した。N-(2-ブロモエチル)フタルイミド (443mg) のエタノール溶液 (5.0ml) を加え、混合物を室温で15.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、その混合物を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-[2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)エチル]スルファニル]フェニル]ホルムアミド (化合物116) (111mg) を無色結晶として得た。  
mp 151-152°C.



Found : C, 61.64; H, 4.76; N, 15.50.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.45 (3H, s), 3.21 (2H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 3.95 (2H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 4.63 (2H, br), 6.01 (2H, br), 6.84 (1H, d,  $J=7.8, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.13 (1H, t,  $J=7.6, 1.4\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, t,  $J=7.7, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J=7.8, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, s), 7.72–7.78 (2H, m), 7.81–7.87 (2H, m), 8.09 (1H, s).  
IR (KBr) 1715, 1661, 1472, 1435, 1397, 720  $\text{cm}^{-1}$ .

【0165】実施例117 (化合物117の製造)

無水酢酸 (1.44ml) にギ酸 (0.70ml) を室

元素分析値  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$  として

Calcd. : C, 64.03; H, 6.79; N, 15.72.

Found : C, 64.01; H, 6.75; N, 15.67.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47–1.60 (1H, m), 1.84–2.08 (5H, m), 2.43 (3H, s), 3.67–4.07 (5H, m), 4.62 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 4.75 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 5.96 (2H, br), 6.86–6.98 (3H, m), 7.28–7.35 (1H, m), 7.52 (1H, s), 8.12 (1H, s). IR (KBr) 1663, 1595, 1503, 1470, 1456, 1437, 1273  $\text{cm}^{-1}$ .

【0166】実施例118 (化合物118の製造)

無水酢酸 (1.25ml) にギ酸 (0.61ml) を室温で加え、混合物を60℃で2時間攪拌した。空冷後、

元素分析値  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$  として

Calcd. : C, 70.19; H, 6.43; N, 14.88.

Found : C, 70.10; H, 6.21; N, 14.83.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.03 (2H, dq,  $J=8.0, 6.6\text{ Hz}$ ), 2.41 (3H, s), 2.72 (2H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 3.88 (2H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 4.70 (2H, s), 6.02 (2H, br), 6.86–7.01 (3H, m), 7.15–7.33 (6H, m), 7.51 (1H, s), 8.15 (1H, s).  
IR (KBr) 1661, 1595, 1501, 1472, 1454, 1435, 1271, 1250, 754  $\text{cm}^{-1}$ .

【0167】実施例119 (化合物119の製造)

無水酢酸 (1.60ml) にギ酸 (0.78ml) を室温で加え、混合物を65℃で2時間攪拌した。空冷後、

元素分析値  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$  として

Calcd. : C, 62.77; H, 7.02; N, 16.27.

Found : C, 62.60; H, 7.26; N, 16.24.

温で加え、混合物を65℃で2時間攪拌した。空冷後、テトラヒドロフラン (10ml) で希釈した。N-[ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル] -N-[2-(2-テトラヒドロ-2-フランエトキシ) フェニル] アミン (1.11g) のテトラヒドロフラン溶液 (20ml) を0℃で加えた。混合物を室温で15.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンから再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル [2-(2-テトラヒドロ-2-フランエトキシ) フェニル] ホルムアミド (化合物117) (710mg) を無色結晶として得た。  
mp 89–90℃.

テトラヒドロフラン (10ml) で希釈した。N-[ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル] -N-[2-(3-フェニルプロポキシ) フェニル] アミン (1.03g) のテトラヒドロフラン溶液 (10ml) を0℃で加えた。混合物を室温で21時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル [2-(3-フェニルプロポキシ) フェニル] ホルムアミド (化合物118) (808mg) を無色針状結晶として得た。  
mp 141–142℃.

テトラヒドロフラン (10ml) で希釈した。N-[ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル] -N-[2-(3-エトキシプロポキシ) フェニル] アミン (1.19g) のテトラヒドロフラン溶液 (30ml) を0℃で加えた。混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンから再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル [2-(3-エトキシプロポキシ) フェニル] ホルムアミド (化合物119) (0.74g) を無色結晶として得た。  
mp 102–103℃.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.19 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.96 (2H, quint,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 2.43 (3H, s), 3.47 (2H, q,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 3.52 (2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 4.01 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 4.68 (2H, s), 6.01 (2H, br s), 6.87–6.99 (3H, m), 7.28–7.36 (1H, m), 7.51 (1H, s), 8.12 (1H, s).

IR (KBr) 1667, 1595, 1505, 1456, 1435, 1273, 1119  $\text{cm}^{-1}$ .

【0168】実施例120 (化合物120の製造)

無水酢酸 (0.60ml) にギ酸 (0.29ml) を室

元素分析値  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$  として

Calcd.: C, 68.95; H, 5.79; N, 16.08.

Found: C, 68.72; H, 5.75; N, 15.92.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.45 (3H, s), 4.74 (2H, s), 5.03 (2H, s), 5.92 (2H, br), 6.64–6.69 (2H, m), 6.91–6.97 (1H, m), 7.25–7.29 (1H, m), 7.33–7.42 (5H, m), 7.67 (1H, s), 8.32 (1H, s).

IR (KBr) 1659, 1599, 1563, 1489, 1470, 1454, 1435, 1372, 737, 696  $\text{cm}^{-1}$ .

【0169】実施例121 (化合物121の製造)

無水酢酸 (0.80ml) にギ酸 (0.39ml) を室温で加え、混合物を60℃で2時間攪拌した。空冷後、

元素分析値  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 1/6\text{H}_2\text{O}$  として

Calcd.: C, 62.27; H, 6.39; N, 19.36.

Found: C, 62.47; H, 6.28; N, 19.07.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.44 (3H, s), 3.99 (2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.75 (2H, s), 5.94 (2H, br), 6.58–6.67 (2H, m), 6.85 (1H, dd,  $J=8.4$ , 2.6Hz), 7.28 (1H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, s), 8.33 (1H, s).

IR (KBr) 1661, 1601, 1561, 1491, 1476, 1441, 1370, 1289, 1235  $\text{cm}^{-1}$ .

【0170】実施例122 (化合物122の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン

元素分析値  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$  として

Calcd.: C, 64.64; H, 7.05; N, 21.54.

Found: C, 64.68; H, 6.79; N, 21.55.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40 (3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.52 (3H, s), 3.60 (1H, br-t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 4.01 (2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.14 (2H, d,  $J=$

温で加え、混合物を65℃で2.5時間攪拌した。空冷後、テトラヒドロフラン (5.0ml) で希釈した。N-[ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル] -N-[ (3-(ベンジロキシ) フェニル) アミン (450mg) のテトラヒドロフラン溶液 (30ml) を0℃で加えた。混合物を室温で12.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンから再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル [3-(ベンジロキシ) フェニル] ホルムアミド (化合物120) (390mg) を無色結晶として得た。

mp 125–127℃.

テトラヒドロフラン (10ml) で希釈した。N-[ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル] -N-(3-エトキシフェニル) アミン (486mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10ml) を0℃で加えた。混合物を室温で15.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンから再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル (3-エトキシフェニル) ホルムアミド (化合物121) (461mg) を無色結晶として得た。

mp 136℃.

臭化水素酸塩 (1.50g) をアセトン (40ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (1.47g) 及び3-エトキシアニリン (1.45g) のアセトン溶液 (10ml) を室温でそれぞれ加えた。混合物を65℃で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル] -N-(3-エトキシフェニル) アミン (化合物122) (475mg) を無色結晶として得た。

mp 109–110℃.

5.6Hz), 5.41 (2H, brs), 6.28–6.41 (3H, m), 7.13 (1H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.11 (1H, s).

IR (KBr) 3328, 3166, 1615, 159

5, 1563, 1497, 1456, 1192, 1165  $\text{cm}^{-1}$ .

【0171】実施例123 (化合物123の製造)  
4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩 (3.87 g) をアセトン (60 ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (2.08 g) 及び3-[[[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ]メチル] アニリン (6.50 g) のアセトン溶液 (70 ml) を室温で加えた。混合物を65°Cで14時間攪拌

元素分析値  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O} \cdot \text{C}_3\text{H}_7\text{NO}$

Calcd.: C, 60.55; H, 7.30; N, 22.07.

Found: C, 60.52; H, 7.30; N, 21.88.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.15 (1H, br), 2.51 (3H, s), 3.67 (1H, t-like), 4.16 (2H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 4.65 (2H, s), 5.41 (2H, s), 6.64-6.68 (1H, m), 6.77-6.84 (2H, m), 7.22 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.08 (1H, s).

IR (KBr) 3322, 1607, 1564, 1456, 1435  $\text{cm}^{-1}$ .

【0172】実施例124 (化合物124の製造)  
(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル [3-[[[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ]メチル] フェニル] ホルムアミド (4.36 g)

元素分析値  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$  として

Calcd.: C, 61.35; H, 5.96; N, 20.44.

Found: C, 61.36; H, 5.80; N, 20.32.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.43 (3H, s), 2.64 (2H, br), 4.70 (2H, s), 4.79 (2H, s), 6.06 (2H, br), 7.00 (1H, d,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 7.14 (1H, s), 7.27-7.42 (2H, m), 7.68 (1H, s), 8.33 (1H, s).

IR (KBr) 3326, 3181, 1651, 1593, 1559, 1456, 1445, 1372  $\text{cm}^{-1}$ .

【0173】実施例125 (化合物125の製造)  
4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩 (1.50 g) をアセトン (30 ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (1.47 g) 及び2-(プロ

元素分析値  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$  として

Calcd.: C, 67.11; H, 7.74; N, 19.56.

Found: C, 66.84; H, 7.61; N, 19.30.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.80 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 1.52 (2H, sextet,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2.52 (3H, s), 3.34 (2H, t,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 4.18 (2H, d,  $J=5.2\text{ Hz}$ ), 4.50 (2H, s), 4.91 (1H, t-like), 5.42 (2H, brs), 6.

した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、その混合物を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-(3-ヒドロキシメチル)アニリン (化合物123) (1.19 g) を無色結晶として得た。

mp 127-128°C.

をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解させ、1M テトラブチルアンモニウムフルオリド (23 ml) を室温で加えた。混合物を室温で0.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下、留去し、残渣に酢酸エチルを加え、乾燥のため、無水硫酸マグネシウムを加えた。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル [3-(ヒドロキシメチル)フェニル]ホルムアミド (化合物124) (2.40 g) を無色結晶として得た。

mp 165-167°C.

ポキシメチル)アニリン (1.60 g) のアセトン溶液 (20 ml) を室温でそれぞれ加えた。混合物を65°Cで4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い、N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-(プロポキシメチル)フェニル]アミン (化合物125) (599 mg) を無色結晶として得た。2番晶として172 mg得た。合計収量771 mg。

mp 112-113°C.

74-6.81 (2H, m), 7.10 (1H, dd,  $J=7.8, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.22-7.30 (1H, m), 8.12 (1H, s).

IR (KBr) 3335, 3146, 1607, 1588, 1564, 1514, 1456, 1426, 1084  $\text{cm}^{-1}$ .

【0174】実施例126（化合物126の製造）  
無水酢酸（0.99ml）にギ酸（0.49ml）を室温で加え、混合物を60℃で2時間攪拌した。空冷後、テトラヒドロフラン（10ml）で希釈した。N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-(プロポキシメチル)フェニル]アミン（670mg）のテトラヒドロフラン溶液（15ml）を0℃で加えた。混合物を室温で14.5時間攪拌

元素分析値C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>として

Calcd.: C, 64.95; H, 7.05; N, 17.82.

Found: C, 64.80; H, 7.09; N, 17.81.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.92 (3H, t, J=7.5Hz), 1.60 (2H, sextet, J=7.1Hz), 2.46 (3H, s), 3.37 (2H, t, J=6.8Hz), 4.19 (2H, s), 4.73 (2H, s), 6.07 (2H, br), 6.98 (1H, d, J=7.4Hz), 7.29-7.40 (2H, m), 7.46 (1H, td, J=7.4, 2.2Hz), 7.53 (1H, s), 8.17 (1H, s).

IR (KBr) 1661, 1593, 1557, 1495, 1462, 1435, 1373, 1265, 1092 cm<sup>-1</sup>.

【0175】実施例127（化合物127の製造）  
4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩（1.50g）をアセトン（30ml）に

元素分析値C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O·0.2H<sub>2</sub>Oとして

Calcd.: C, 70.44; H, 6.35; N, 17.29.

Found: C, 70.52; H, 6.44; N, 17.00.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.52 (3H, s), 3.60 (1H, t-like), 4.13 (2H, d, J=5.2Hz), 5.04 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.34-6.38 (2H, m), 6.45-6.49 (1H, m), 7.14 (1H, t, J=8.3Hz), 7.31-7.44 (5H, m), 8.10 (1H, s).

IR (KBr) 1615, 1593, 1563, 1495, 1454, 1427, 1188, 1161, 737 cm<sup>-1</sup>.

【0176】実施例128（化合物128の製造）  
無水酢酸（0.60ml）にギ酸（0.29ml）を室温で加え、混合物を65℃で2.5時間攪拌した。空冷

元素分析値C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>として

Calcd.: C, 68.95; H, 5.79; N, 16.08.

Found: C, 68.72; H, 5.75; N, 15.92.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.45 (3H, s), 4.74 (2H, s), 5.03 (2H, s), 5.92 (2H, br), 6.64-6.69 (2H, m), 6.91-6.97 (1H, m), 7.25-7.29 (1H, m), 7.33-7.42 (5H,

した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンから再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-(プロポキシメチル)フェニル]ホルムアミド（化合物126）（441mg）を無色結晶として得た。  
mp 116℃.

懸濁させ、炭酸カリウム（1.47g）及び3-ベンジロキシメチルアニリン（2.11g）のアセトン溶液（20ml）を室温でそれぞれ加えた。混合物を65℃で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣に水を加え、その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、析出した結晶を酢酸エチル-エタノールで洗浄し、N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[3-(ベンジロキシメチル)フェニル]アミン（化合物127）（476mg）を無色結晶として得た。母液を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、同様の処理を行い、同化合物（233mg）を無色結晶として得た。  
合計収量709mg。

mp 188-189℃.

後、テトラヒドロフラン（5.0ml）で希釈した。N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[3-(ベンジロキシメチル)フェニル]アミン（450mg）のテトラヒドロフラン溶液（30ml）を0℃で加えた。混合物を室温で12.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンから再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル(3-ベンジロキシメチルフェニル)ホルムアミド（化合物128）（390mg）を無色結晶として得た。

mp 125-127℃.

m), 7.67 (1H, s), 8.32 (1H, s).  
IR (KBr) 1659, 1599, 1563, 1489, 1470, 1454, 1435, 1372, 737, 696 cm<sup>-1</sup>.

【0177】実施例129（化合物129の製造）

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩 (3.87 g) をアセトン (60 ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (2.08 g) 及び3-

[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]メチル]アニリン (6.50 g) のアセトン溶液 (70 ml) を室温で加えた。混合物を65℃で14時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、その混合物を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧

元素分析値  $C_{19}H_{30}N_4OSi \cdot 0.1H_2O$  として

Calcd.: C, 63.33; H, 8.45; N, 15.55.

Found: C, 63.58; H, 8.54; N, 15.21.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.10 (6H, s), 0.94 (9H, s), 2.52 (3H, s), 3.59 (1H, br), 4.16 (2H, s), 4.69 (2H, s), 5.39 (2H, brs), 6.60-6.64 (1H, m), 6.76-6.79 (2H, m), 7.19 (1H, t, J=7.9 Hz), 8.11 (1H, s).  
IR (KBr) 2955, 2930, 2857, 1607, 1593, 1564, 1462, 1435, 1256, 1078 cm<sup>-1</sup>.

[0178] 実施例130 (化合物130の製造)  
無水酢酸 (0.45 ml) にギ酸 (0.22 ml) を室温で加え、混合物を60℃で2時間攪拌した。空冷後、テトラヒドロフラン (5.0 ml) で希釈した。N-

元素分析値  $C_{20}H_{30}N_4O_2Si$  として

Calcd.: C, 62.14; H, 7.82; N, 14.49.

Found: C, 61.88; H, 7.75; N, 14.24.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.09 (6H, s), 0.93 (9H, s), 2.44 (3H, s), 4.72 (2H, s), 4.77 (2H, s), 5.94 (2H, br), 6.92-6.96 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.24-7.28 (1H, m), 7.34 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.66 (1H, s), 8.32 (1H, s).  
IR (KBr) 1667, 1593, 1559, 1464, 1256, 1107, 1084, 841, 783 cm<sup>-1</sup>.

[0179] 実施例131 (化合物131の製造)  
(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]ホルムアミド

元素分析値  $C_{21}H_{20}N_4O_3 \cdot 0.1H_2O$  として

Calcd.: C, 66.69; H, 5.38; N, 14.81.

Found: C, 66.66; H, 5.38; N, 14.92.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.43 (3H, s), 4.79 (2H, s), 5.35 (2H, s), 5.95 (2H, brs), 7.02-7.07 (1H, m), 7.19 (1H, s), 7.37-7.63 (5H, m), 7.69 (1H, s), 8.04-8.

下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い、N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-3-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]メチル]アニリン (化合物129) (1.41 g) をオフホワイト結晶として得た。

mp 102-104℃.

[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-3-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]メチル]アニリン (383 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) を0℃で加えた。混合物を室温で13時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンから再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[3-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]メチル]フェニル]ホルムアミド (化合物130) (268 mg) を無色結晶として得た。

2番晶として112 mg得た。合計収量380 mg。mp 109℃.

(274 mg) をテトラヒドロフラン (10 ml) に懸濁させ、ピリジン (0.12 ml) 及びベンゾイルクロリド (0.13 ml) を室温で順次加えた。混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い、安息香酸3-[[[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル] (ホルミル) アミノ] ベンジル (化合物131) (109 mg) を無色結晶として得た。

mp 96-99℃.

08 (2H, m), 8.34 (1H, s).  
IR (KBr) 1719, 1663, 1591, 1561, 1451, 1372, 1273, 1111, 714 cm<sup>-1</sup>.

[0180] 実施例132 (化合物132の製造)

(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル  
[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]ホルムアミド  
(290mg)及びピコリン酸(197mg)をN,N-  
ジメチルホルムアミド(10ml)に溶解させ、シア  
ノリン酸ジエチル(0.32ml)及びトリエチルアミ  
ン(0.30ml)を室温でそれぞれ加えた。混合物を  
室温で14時間攪拌した。反応混合物に水を加え、その  
混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグ

ネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-イソプロピルエーテルで再結晶を行い、ピコリン酸3-[[[4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル](ホルミル)アミノ]ベンジル(化合物132)(188mg)を無色結晶として得た。

mp 134-135°C.

元素分析値  $C_{20}H_{19}N_5O_3$  として

Calcd.: C, 63.65; H, 5.07; N, 18.56.

Found: C, 63.41; H, 5.13; N, 18.61.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.43 (3H, s), 4.78 (2H, s), 5.44 (2H, s), 5.93 (2H, brs), 7.02-7.07 (1H, m), 7.40 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.44-7.54 (2H, m), 7.69 (1H, s), 7.87 (1H, td, J=7.7, 1.8 Hz), 8.15 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.33 (1H, s), 8.78 (1H, d, J=4.0 Hz), 1H was hidden by CHCl<sub>3</sub> (7.27).

IR (KBr) 1726, 1669, 1591, 1439, 1306, 1291, 1246, 1130 cm<sup>-1</sup>.

#### [0181] 実施例133 (化合物133の製造)

(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル

元素分析値  $C_{20}H_{19}N_5O_3$  として

Calcd.: C, 63.65; H, 5.07; N, 18.56.

Found: C, 63.37; H, 5.02; N, 18.65.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.43 (3H, s), 4.80 (2H, s), 5.38 (2H, s), 5.94 (2H, brs), 7.05-7.11 (1H, m), 7.19 (1H, s), 7.39-7.45 (3H, m), 7.69 (1H, s), 8.29-8.35 (1H, m), 8.35 (1H, s), 8.81 (1H, dd, J=4.9, 1.7 Hz), 9.25 (1H, d, J=2.0 Hz).

IR (KBr) 1725, 1659, 1591, 1561, 1466, 1426, 1373, 1283, 1113, 741 cm<sup>-1</sup>.

#### [0182] 実施例134 (化合物134の製造)

(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル

[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]ホルムアミド

元素分析値  $C_{20}H_{19}N_5O_3$  として

Calcd.: C, 63.65; H, 5.07; N, 18.56.

Found: C, 63.43; H, 5.12; N, 18.45.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.43 (3H, s), 4.80 (2H, s), 5.37 (2H, s), 5.94 (2H, brs), 7.07-7.12 (1H, m), 7.17 (1H, s), 7.42-7.45

[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]ホルムアミド  
(272mg)及びニコチン酸(184mg)をN,N-  
ジメチルホルムアミド(5.0ml)に溶解させ、シア  
ノリン酸ジエチル(0.30ml)及びトリエチルアミ  
ン(0.28ml)を室温でそれぞれ加えた。混合物を  
室温で13時間攪拌した。反応混合物に水を加え、そ  
の混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マ  
グネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣を  
シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに  
酢酸エチルで再結晶を行い、ニコチン酸3-[[[4-ア  
ミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル](ホル  
ミル)アミノ]ベンジル(化合物133)(238mg)を無色結晶として得た。

mp 155°C.

(300mg)及びイソニコチン酸(203mg)を  
N,N-ジメチルホルムアミド(15ml)に溶解さ  
せ、シアノリン酸ジエチル(0.50ml)及びトリエ  
チルアミン(0.48ml)を室温でそれぞれ加えた。  
混合物を室温で13時間攪拌した。反応混合物に水を加  
え、その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水  
硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、  
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、  
さらに酢酸エチルで再結晶を行い、イソニコチン酸3-  
[[[4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メ  
チル](ホルミル)アミノ]ベンジル(化合物134)  
(291mg)を無色結晶として得た。

mp 143°C.

(2H, m), 7.68 (1H, s), 7.86 (2H, dd, J=4.3, 1.5 Hz), 8.34 (1H, s), 8.81 (2H, dd, J=4.4, 1.4 Hz).

IR (KBr) 1730, 1663, 1593, 1561, 1447, 1408, 1279, 1121, 734, 706  $\text{cm}^{-1}$ .

【0183】実施例135 (化合物135の製造)  
4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩 (1.50g) をアセトン (30ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (1.47g) 及びN-エチル-2-(2-アミノフェニル) アセトアミド (1.50g) のアセトン溶液 (25ml) を室温でそれぞれ加えた。混合物を65℃で2時間攪拌した。反応混合物を

元素分析値  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$  として

Calcd.: C, 63.81; H, 7.09; N, 23.25.

Found: C, 63.65; H, 7.00; N, 22.98.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.08 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.50 (3H, s), 3.21 (2H, qd,  $J=7.2, 5.8\text{Hz}$ ), 3.45 (2H, s), 4.19 (2H, d,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 5.40 (1H, t-like), 5.46 (2H, brs), 5.61 (1H, br), 6.75-6.82 (2H, m), 7.06 (1H, dd,  $J=7.7, 1.5\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, td,  $J=7.8, 2.0\text{Hz}$ ), 8.14 (1H, s).

IR (KBr) 1636, 1599, 1559, 1541, 1520, 1456  $\text{cm}^{-1}$ .

【0184】実施例136 (化合物136の製造)  
無水酢酸 (1.05ml) にギ酸 (0.51ml) を室

元素分析値  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$  として

Calcd.: C, 62.03; H, 6.49; N, 21.27.

Found: C, 61.92; H, 6.51; N, 21.05.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.13 (3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 2.47 (3H, s), 3.27 (2H, qd,  $J=7.1, 5.2\text{Hz}$ ), 3.29 (2H, s), 4.90 (2H, br), 5.46 (1H, br), 6.02 (2H, br), 6.94 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.29-7.39 (3H, m), 7.59 (1H, s), 8.14 (1H, s).

IR (KBr) 3312, 1657, 1595, 1557, 1495, 1470, 1435  $\text{cm}^{-1}$ .

【0185】実施例137 (化合物137の製造)  
4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩 (1.53g) をアセトン (50ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (1.49g) 及びN, N-ジ

元素分析値  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$  として

Calcd.: C, 65.67; H, 7.71; N, 21.27.

Found: C, 65.59; H, 7.82; N, 21.00.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.08 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.19 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.50 (3H, s), 3.32 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.47 (2H, q,  $J=7.1\text{H}$

減圧下、濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、その混合物を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、析出した結晶をエーテルで洗浄し、2-[2-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]アミノ]フェニル-N-エチルアセトアミド (化合物135) (838mg) を無色結晶として得た。2番晶として79mg得た。合計収量917mg。

mp 191-192℃.

温で加え、混合物を65℃で2時間攪拌した。空冷後、テトラヒドロフラン (10ml) で希釈した。2-[2-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]アミノ]フェニル-N-エチルアセトアミド (739mg) のテトラヒドロフラン溶液 (30ml) を0℃で加えた。混合物を室温で15.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンから再結晶を行い、2-[2-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル] (ホルミル)アミノ]フェニル-N-エチルアセトアミド (化合物136) (621mg) を無色結晶として得た。

mp 180℃.

エチル-2-(2-アミノフェニル)アセトアミド (2.50g) のアセトン溶液 (20ml) を室温でそれぞれ加えた。混合物を65℃で4.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、その混合物を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、析出した結晶をエーテルで洗浄し、2-[2-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]アミノ]フェニル-N, N-ジエチルアセトアミド (化合物137) (0.81g) を無色結晶として得た。2番晶として0.25g得た。合計収量1.06g。

mp 183-185℃.

z), 3.63 (2H, s), 4.02 (2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 5.47 (2H, brs), 6.12 (1H, t-like), 6.72-6.78 (2H, m), 7.05 (1H, dd,  $J=8.0, 1.8\text{H}$

z), 7.17 (1H, td, J=7.9, 1.2 Hz), 8.15 (1H, s).

IR (KBr) 1620, 1597, 1561, 1520, 1458, 748 cm<sup>-1</sup>.

【0186】実施例138 (化合物138の製造)

無水酢酸 (1.09 ml) にギ酸 (0.53 ml) を室温で加え、混合物を60℃で2時間攪拌した。空冷後、

テトラヒドロフラン (5.0 ml) で希釈した。2-[2-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]アミノ]フェニル-N,N-ジエチルア

元素分析値 C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> · 0.1 H<sub>2</sub>O として

Calcd.: C, 63.88; H, 7.11; N, 19.60.

Found: C, 63.66; H, 7.12; N, 19.44.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.13 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.19 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.47 (3H, s), 3.29 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.39 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.47 (2H, s), 4.52 (1H, br), 4.81 (1H, br), 5.99 (2H, br), 6.87-6.92 (1H, m), 7.23-7.41 (3H, m), 7.68 (1H, s), 8.16 (1H, s).

IR (KBr) 1655, 1593, 1561, 1495, 1435, 1375, 1352, 1262, 1219 cm<sup>-1</sup>.

【0187】実施例139 (化合物139の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩 (1.50 g) をアセトン (50 ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (1.47 g) 及び4-[2-

元素分析値 C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> · 0.5 EtOH として

Calcd.: C, 61.36; H, 6.95; N, 21.47.

Found: C, 61.26; H, 7.10; N, 21.20.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.51 (3H, s), 3.29-3.34 (2H, m), 3.47-3.50 (2H, m), 3.55-3.69 (4H, m), 3.69 (2H, s), 4.19 (2H, d, J=5.4 Hz), 5.42 (2H, brs), 5.62 (1H, br), 6.74-6.79 (2H, m), 7.03-7.06 (1H, m), 7.20 (1H, t, J=7.7 Hz), 8.06 (1H, s), 8.15 (1H, s).

IR (KBr) 1667, 1634, 1601, 1564, 1520, 1454, 1435, 1281, 1003, 733 cm<sup>-1</sup>.

【0188】実施例140 (化合物140の製造)

無水酢酸 (0.86 ml) にギ酸 (0.42 ml) を室温で加え、混合物を65℃で2時間攪拌した。空冷後、

テトラヒドロフラン (5.0 ml) で希釈した。4-[2-[2-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]アミノ]フェニル]アセチル]-1

セトアミド (841 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (40 ml) を0℃で加えた。混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンから再結晶を行い、2-[2-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]アミノ]フェニル-N,N-ジエチルアセトアミド (化合物138) (814 mg) を無色結晶として得た。

mp 126-129℃.

(2-アミノフェニル)アセチル]-1-ピペラジニカルボアルデヒド (1.57 g) のアセトン溶液 (20 ml) を室温でそれぞれ加えた。混合物を65℃で8時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、その混合物を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出した。これらの有機層を併せ、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エタノール-酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い、4-[2-[2-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]アミノ]フェニル]アセチル]-1-ピペラジニカルボアルデヒド (化合物139) (599 mg) を無色結晶として得た。2番晶として189 mg 得た。合計収量788 mg。

mp 187℃.

1-ピペラジニカルボアルデヒド (618 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (50 ml) を0℃で加えた。混合物を室温で20時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-[2-(4-ホルミル-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル]フェニル]ホルムアミド (化合物140) (452 mg) を無色結晶として得た。

mp 114-116℃. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.46 (3H, s), 3.34-3.44 (6H, m), 3.57 (4H, br), 4.67 (2H, s), 6.45 (2H, br), 7.00-7.09 (1H, m), 7.24-7.26 (1H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 7.62 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.13 (1H, s).

IR (KBr) 1659, 1597, 1559, 149



7, 1439, 1373, 1362, 1281, 1250, 1223, 1200, 1005, 729  $\text{cm}^{-1}$ .

【0189】実施例141 (化合物141の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩 (1.50 g) をアセトン (20 ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (1.47 g) 及び4-[(2-アミノフェニル) アセチル] モルホリン (1.40 g) のアセトン溶液 (30 ml) を室温でそれぞれ加えた。混合物を65°Cで5時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水

元素分析値  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$  として

Calcd.: C, 63.32; H, 6.79; N, 20.51.

Found: C, 63.09; H, 6.61; N, 20.52.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.51 (3H, s), 3.55-3.65 (10H, m), 4.20 (2H, d,  $J=5.2$  Hz), 5.45 (2H, br s), 5.77 (1H, t-like), 6.72-6.79 (2H, m), 7.02 (1H, dd,  $J=7.6, 1.6$  Hz), 7.19 (1H, td,  $J=7.8, 1.6$  Hz), 8.15 (1H, s).

IR (KBr) 1622, 1597, 1564, 1520, 1454, 1304, 1271, 1256, 1233, 1115, 733  $\text{cm}^{-1}$ .

【0190】実施例142 (化合物142の製造)

無水酢酸 (0.59 ml) にギ酸 (0.29 ml) を室温で加え、混合物を60°Cで2時間攪拌した。空冷後、

元素分析値  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$  として

Calcd.: C, 61.47; H, 6.30; N, 18.87.

Found: C, 61.35; H, 6.24; N, 18.82.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.46 (3H, s), 3.32 (2H, t,  $J=5.0$  Hz), 3.42 (2H, s), 3.62-3.67 (6H, m), 4.68 (2H, s), 5.99 (2H, br), 7.00 (1H, dd,  $J=7.0, 1.8$  Hz), 7.34-7.42 (3H, m), 7.63 (1H, s), 8.14 (1H, s).

IR (KBr) 1659, 1593, 1559, 1435, 1271, 1233, 1115, 729  $\text{cm}^{-1}$ .

【0191】実施例143 (化合物143の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩 (1.52 g) をアセトン (25 ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (1.48 g) 及び4-(2-

元素分析値  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$  として

Calcd.: C, 62.03; H, 6.49; N, 21.27.

Found: C, 61.75; H, 6.76; N, 21.05.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.51 (3H, s), 3.65-3.67 (8H, m), 4.16 (2H, d,  $J=5.0$  Hz), 5.24 (1H, t,  $J=4.8$  Hz), 5.31 (2H, br s), 6.78 (1H, t,  $J=7.4$  Hz), 6.80 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.10 (1H, dd,  $J=7.6, 1.4$  Hz), 7.29 (1H, t,  $J=7.7$  Hz), 8.13 (1H, s).

で順次洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出した。これらの有機層を併せ、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い、4-[2-[2-[[[4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]アミノ]フェニル]アセチル]モルホリン (化合物141) (576 mg) を無色結晶として得た。  
mp 154°C.

テトラヒドロフラン (5.0 ml) で希釈した。4-[2-[2-[[[4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]アミノ]フェニル]アセチル]モルホリン (475 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (30 ml) を0°Cで加えた。混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-エタノールから再結晶を行い、4-[2-[2-[[[4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]アミノ]フェニル]アセチル]モルホリン (化合物142) (380 mg) を無色結晶として得た。  
mp 184°C.

mp 184°C.

アミノベンゾイル)モルホリン (1.33 g) のアセトン溶液 (25 ml) を室温でそれぞれ加えた。混合物を65°Cで46.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出した。これらの有機層を併せ、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンから再結晶を行い、4-[2-[[[[4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]アミノ]ベンゾイル]モルホリン (化合物143) (935 mg) を無色結晶として得た。  
mp 197-198°C.

mp 197-198°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.51 (3H, s), 3.65-3.67 (8H, m), 4.16 (2H, d,  $J=5.0$  Hz), 5.24 (1H, t,  $J=4.8$  Hz), 5.31 (2H, br s), 6.78 (1H, t,  $J=7.4$  Hz), 6.80 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.10 (1H, dd,  $J=7.6, 1.4$  Hz), 7.29 (1H, t,  $J=7.7$  Hz), 8.13 (1H, s).

IR (KBr) 1620, 1597, 1566, 1512, 1462, 1427, 1279, 1113, 733  $\text{cm}^{-1}$ .

cm<sup>-1</sup>.

【0192】実施例144（化合物144の製造）  
無水酢酸（0.96ml）にギ酸（0.47ml）を室温で加え、混合物を60℃で2時間攪拌した。空冷後、テトラヒドロフラン（10ml）で希釈した。4-[[（4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル）メチル]アミノ]ベンゾイル]モルホリン（739mg）のテトラヒドロフラン溶液（40ml）を0℃で加

元素分析値C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>・0.2H<sub>2</sub>Oとして

Calcd.: C, 60.22; H, 6.01; N, 19.51.

Found: C, 60.37; H, 6.10; N, 19.29.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.45 (3H, s), 2.92-3.08 (2H, br), 3.40-3.73 (6H, m), 4.36 (1H, br), 5.18 (1H, br), 5.93 (2H, br), 6.98-7.02 (1H, m), 7.28-7.33 (1H, m), 7.36-7.48 (2H, m), 7.68 (1H, s), 8.24 (1H, s).

IR (KBr) 1667, 1634, 1599, 1564, 1495, 1464, 1435, 1281, 1264, 1113, 1020 cm<sup>-1</sup>.

【0193】実施例145（化合物145の製造）  
4-アミノ-5-プロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩（894mg）をテトラヒドロフラン（3

元素分析値C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>Oとして

Calcd.: C, 73.74; H, 5.95; N, 16.54.

Found: C, 73.44; H, 5.60; N, 16.49.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.50 (3H, s), 4.20 (2H, d, J=5.2 Hz), 5.18 (2H, brs), 6.32 (1H, d, J=7.2 Hz), 6.61 (1H, br-d, J=7.0 Hz), 6.71 (1H, t, J=7.5 Hz), 6.77 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.30-7.39 (11H, m), 7.46 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (1H, t-like), 8.12 (1H, s).

IR (KBr) 1634, 1595, 1580, 1516, 1454 cm<sup>-1</sup>.

【0194】実施例146（化合物146の製造）  
4-アミノ-5-プロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩（830mg）をテトラヒドロフラン（3

元素分析値C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>Oとして

Calcd.: C, 73.12; H, 6.29; N, 15.79.

Found: C, 73.25; H, 6.15; N, 15.46.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.51 (3H, s), 4.03 (2H, dd, J=8.0, 6.2 Hz), 4.19 (2H, d, J=4.8 Hz), 4.28 (1H, t, J=8.1 Hz), 5.23 (2H, brs), 6.00 (1H, t-like), 6.60 (1H, d, J=7.0 Hz), 6.73 (1H, d,

えた。混合物を室温で19時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-エタノールから再結晶を行い、（4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル）メチル[2-（4-モルホリニルカルボニル）フェニル]ホルムアミド（化合物144）（651mg）を無色結晶として得た。

mp 211-213℃.

0ml）に懸濁させ、炭酸カリウム（1.09g）及び2-アミノ-N-ベンズヒドリル安息香酸アミド（1.43g）を室温でそれぞれ加えた。混合物を75℃で14時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらにエタノールで再結晶を行い、2-[[（4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル）メチル]アミノ]-N-ベンズヒドリル安息香酸アミド（化合物145）（536mg）を無色結晶として得た。

mp 223-224℃.

0ml）に懸濁させ、炭酸カリウム（1.01g）及び2-アミノ-N-（2,2-ジフェニルエチル）安息香酸アミド（1.39g）を室温でそれぞれ加えた。混合物を75℃で14.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらにエタノールで再結晶を行い、2-[[（4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル）メチル]アミノ]-N-（2,2-ジフェニルエチル）安息香酸アミド（化合物146）（878mg）を無色結晶として得た。

mp 129℃.

J=7.6 Hz), 7.01 (1H, dd, J=8.0, 1.4 Hz), 7.20-7.37 (11H, m), 7.47 (1H, t-like), 8.13 (1H, s).

IR (KBr) 1634, 1516, 1451 cm<sup>-1</sup>.

## 【0195】実施例147 (化合物147の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩(855mg)をテトラヒドロフラン(30ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(1.04g)及び2-アミノ-N-(3,3-ジフェニルプロピル)安息香酸アミド(1.50g)を室温でそれぞれ加えた。混合物を75℃で13.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し

元素分析値C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>Oとして

Calcd.: C, 74.47; H, 6.47; N, 15.51.

Found: C, 74.41; H, 6.56; N, 15.51.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.39 (2H, q, J=7.2Hz), 2.50 (3H, s), 3.40 (2H, q, J=6.5Hz), 4.01 (1H, t, J=7.9Hz), 4.18 (2H, d, J=4.8Hz), 5.23 (2H, brs), 5.95 (1H, t-like), 6.63 (1H, t, J=7.5Hz), 6.74 (1H, d, J=8.6Hz), 7.02 (1H, d, J=6.6Hz), 7.17-7.34 (11H, m), 7.63 (1H, t-like), 8.13 (1H, s).

IR (KBr) 1634, 1595, 1580, 1563, 1516, 1453 cm<sup>-1</sup>.

## 【0196】実施例148 (化合物148の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン

元素分析値C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>Oとして

Calcd.: C, 70.76; H, 6.21; N, 18.75.

Found: C, 70.69; H, 6.04; N, 18.72.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.51 (3H, s), 4.18 (2H, d, J=6.0Hz), 4.22 (2H, d, J=4.8Hz), 5.26 (2H, brs), 6.19-6.27 (1H, br), 6.26 (1H, dt, J=15.8, 6.2Hz), 6.56-6.80 (3H, m), 7.28-7.43 (7H, m), 7.66 (1H, t-like), 8.14 (1H, s).

IR (KBr) 1636, 1595, 1580, 1560, 1520, 1456 cm<sup>-1</sup>.

## 【0197】実施例149 (化合物149の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩(804mg)をテトラヒドロフラン(30ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(982mg)及び2-アミノ-N-(1,1'-ビフェニル)-3-イル安息香酸アミド(3.81g)を室温でそれぞれ加えた。混合物を75℃で15.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチルで再結晶を行い、2-[[ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジ

た。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチルで再結晶を行い、2-[[ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]アミノ]-N-(3,3-ジフェニルプロピル)安息香酸アミド(化合物147)(761mg)を無色結晶として得た。

mp 171-172℃.

臭化水素酸塩(836mg)をテトラヒドロフラン(30ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(1.02g)及び2-アミノ-N-[(E)-3-フェニル-2-プロペニル]安息香酸アミド(1.12g)を室温でそれぞれ加えた。混合物を75℃で15時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらにエタノールで再結晶を行い、2-[[ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]アミノ]-N-[(E)-3-フェニル-2-プロペニル]安息香酸アミド(化合物148)

(428mg)を無色結晶として得た。

mp 201-203℃.

ニル)メチル]アミノ]-N-(1,1'-ビフェニル)-3-イル安息香酸アミド(化合物149)(1.00g)を無色結晶として得た。

mp 147-150℃.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.51 (3H, s), 4.23 (2H, d, J=4.8Hz), 5.24 (2H, s), 6.76-6.85 (2H, m), 7.36-7.63 (11H, m), 7.76 (1H, brs), 7.84 (1H, brs), 8.15 (1H, s).

IR (KBr) 1644, 1597, 1568, 1516, 1451 cm<sup>-1</sup>.

## 【0198】実施例150 (化合物150の製造)

無水酢酸(0.66ml)にギ酸(0.32ml)を室温で加え、混合物を60℃で2時間攪拌した。空冷後、テトラヒドロフラン(5.0ml)で希釈した。N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-(1,3-ベンゾジオキソ-5-イル)アミン(400mg)のテトラヒドロフラン溶液(15ml)を0℃で加えた。混合物を室温で4.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチルか

ら再結晶を行い、N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-(1,3-ベンゾジオキソ-5-イル)ホルムアミド(化合物150)(36

元素分析値 $C_{14}H_{14}N_4O_3$ として

Calcd.: C, 58.73; H, 4.93; N, 19.57.

Found: C, 58.62; H, 4.82; N, 19.46.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.46(3H, s), 4.68(2H, s), 5.93(2H, br), 6.02(2H, s), 6.49(1H, dd,  $J=8.2, 2.0$  Hz), 6.55(1H, d,  $J=2.2$  Hz), 6.76(1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.68(1H, s), 8.24(1H, s). IR(KBr) 1667, 1632, 1595, 1505, 1487, 1445, 1427, 1236, 1208, 1036  $cm^{-1}$ .

【0199】実施例151(化合物151の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩(1.53g)をアセトン(50ml)に

元素分析値 $C_{15}H_{15}N_5 \cdot 0.75H_2O$ として

Calcd.: C, 64.61; H, 5.96; N, 25.12.

Found: C, 64.48; H, 6.02; N, 24.96.

$^1H$ -NMR( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 2.28(3H, s), 4.25(2H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.48(1H, d,  $J=7.6$  Hz), 6.77(2H, s), 6.89(1H, t,  $J=5.2$  Hz), 7.21(1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.39-7.50(2H, m), 7.99(1H, s), 8.60(1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.80(1H, dd,  $J=4.2, 1.6$  Hz).

IR(KBr) 1661, 1582, 1561, 1491, 1454, 1418, 1281, 1111, 789, 669  $cm^{-1}$ .

【0200】実施例152(化合物152の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン

元素分析値 $C_{15}H_{15}N_5 \cdot 0.1H_2O$ として

Calcd.: C, 67.45; H, 5.74; N, 26.22.

Found: C, 67.36; H, 5.70; N, 26.14.

$^1H$ -NMR( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 2.28(3H, s), 4.26(2H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.64(1H, d,  $J=7.0$  Hz), 6.78(2H, s), 6.89(1H, t-like), 7.26(1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.40(1H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.99(1H, s), 8.02(1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.43(1H, d,  $J=5.8$  Hz), 9.13(1H, s).

IR(KBr) 3144, 1665, 1588, 1563, 1524, 1449, 1437, 1412, 1387, 1339, 1281, 799, 754, 667  $cm^{-1}$ .

【0201】実施例153(化合物153の製造)

6mg)を淡茶色結晶として得た。

mp 180-182°C.

懸濁させ、炭酸カリウム(1.49g)及び5-アミノキノリン(0.94g)を室温でそれぞれ加えた。混合物を65°Cで8時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-エタノールから再結晶を行い、5-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]アミノキノリン(化合物151)(405mg)を黄色結晶として得た。

mp 272-276°C.

臭化水素酸塩(1.65g)をアセトン(20ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(1.61g)及び5-アミノイソキノリン(1.68g)のアセトン溶液(30ml)を室温でそれぞれ加えた。混合物を65°Cで14.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-エタノールから再結晶を行い、5-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]アミノイソキノリン(化合物152)(226mg)を黄色結晶として得た。

mp 203-205°C.

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩(2.49g)をアセトン(90ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(2.43g)及び2-(フェニルスルホニル)アニリン(3.08g)を室温でそれぞれ加えた。混合物を65°Cで60.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた結晶を酢酸エチルで洗浄し、N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-(フェニルスルホニル)フェニル]アミン(化合物153)(469mg)を無色結晶として

得た。

mp 221°C.

元素分析値  $C_{18}H_{18}N_4O_2S \cdot 0.2H_2O$  として

Calcd. : C, 60.38; H, 5.18; N, 15.65.

Found : C, 60.36; H, 5.13; N, 15.54.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.52 (3H, s), 4.13 (2H, d, J=4.8 Hz), 4.80 (2H, brs), 6.10 (1H, t-like), 6.75 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.93 (1H, t, J=7.1 Hz), 7.41-7.63 (4H, m), 7.81-7.87 (2H, m), 8.01 (1H, dd, J=8.1, 1.9 Hz), 8.07 (1H, s). IR (KBr) 1597, 1568, 1514, 1462, 1323, 1289, 1148, 739, 594 cm<sup>-1</sup>.

【0202】実施例154 (化合物154の製造)

(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル [2-[(2-メトキシフェニル)スルファニル]フェ

元素分析値  $C_{20}H_{20}N_4O_3S \cdot 0.1H_2O$  として

Calcd. : C, 60.32; H, 5.11; N, 14.07.

Found : C, 60.11; H, 5.18; N, 13.92.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.47 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.62 (1H, br), 4.86 (1H, br), 5.95 (2H, br), 6.78 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.92 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.20 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.38-7.56 (3H, m), 7.54 (1H, s), 7.74-7.83 (2H, m), 7.91 (1H, s).

IR (KBr) 1667, 1590, 1557, 1478, 1435, 1277, 1242, 1038, 1015, 762, 729 cm<sup>-1</sup>.

【0203】実施例155 (化合物155の製造)

(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル [2-[(2-メトキシフェニル)スルファニル]フェニル]ホルムアミド (444mg) をジクロロメタン

元素分析値  $C_{20}H_{20}N_4O_5S$  として

Calcd. : C, 56.06; H, 4.70; N, 13.08.

Found : C, 55.98; H, 4.62; N, 12.80.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.68 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.02 (1H, d, J=15.4 Hz), 5.20 (1H, d, J=15.2 Hz), 6.61 (1H, dd, J=7.7, 1.1 Hz), 6.95 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.19-7.23 (2H, m), 7.32 (2H, brs), 7.35 (1H, s), 7.53 (1H, td, J=7.6, 1.6 Hz), 7.60-7.72 (2H, m), 8.10 (1H, dd, J=7.7, 1.9 Hz), 8.44 (1H, dd, J=8.0, 1.6 Hz).

IR (KBr) 1667, 1626, 1590, 158

ニル]ホルムアミド (505mg) をメタノール-テトラヒドロフラン-水 (4:1:1, 12.0ml) に溶解させ、過ヨウ素酸ナトリウム (625mg) を室温で加えた。混合物を95°Cで1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチルで再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル [2-[(2-メトキシフェニル)スルフィニル]フェニル]ホルムアミド (化合物154) (207mg) を白色結晶として得た。

mp 192-193°C.

(12ml) に溶解させ、メタクロロ過安息香酸 (70% : 1583mg) を0°Cで加えた。室温で16.5時間攪拌した。さらにエタノール (4.0ml) を加え、室温で6時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム (809mg) 及び水 (10ml) 加え、室温で10分間攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチルで再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-1-オキシド-5-ピリミジニル)メチル [2-[(2-メトキシフェニル)スルホニル]フェニル]ホルムアミド (化合物155) (334mg) を無色結晶として得た。

mp 225-226°C.

0, 1481, 1435, 1316, 1281, 1231, 1155, 735, 592 cm<sup>-1</sup>.

【0204】実施例156 (化合物156の製造)

(4-アミノ-2-メチル-1-オキシド-5-ピリミジニル)メチル [2-[(2-メトキシフェニル)スルホニル]フェニル]ホルムアミド (200mg) をメタノール (15ml) に溶解させ、10%パラジウム-炭素 (180mg) を加え、水素雰囲気下、室温で66時間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過した。濾液を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチルから再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル

[2-[(3-メトキシフェニル)スルホニル]フェニル]ホルムアミド(化合物156)(119mg)を無

元素分析値 $C_{20}H_{20}N_4O_4S \cdot 0.33H_2O$ として

Calcd.: C, 57.41; H, 4.98; N, 13.39.

Found: C, 57.64; H, 4.79; N, 13.08.

$^1H$ -NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.45 (3H, s), 3.61 (1H, d, J=15.4Hz), 3.69 (3H, s), 5.10 (1H, d, J=15.4Hz), 5.89 (2H, br), 6.61 (1H, dd, J=7.9, 1.3Hz), 6.95 (1H, dd, J=8.4, 0.8Hz), 7.23 (1H, t, J=7.8, 1.0Hz), 7.41 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.52 (1H, td, J=7.6, 1.7Hz), 7.60-7.69 (2H, m), 8.12 (1H, dd, J=7.7, 1.9Hz), 8.43 (1H, dd, J=8.0, 1.6Hz).

IR(KBr) 1667, 1591, 1480, 1437, 1316, 1283, 1155, 733, 592  $cm^{-1}$ .

【0205】実施例157(化合物157の製造)

元素分析値 $C_{19}H_{20}N_4OS$ として

Calcd.: C, 64.75; H, 5.72; N, 15.90.

Found: C, 64.54; H, 5.84; N, 15.83.

$^1H$ -NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.49 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.13 (2H, d, J=4.8Hz), 4.81 (1H, t, J=4.9Hz), 4.88 (2H, s), 6.59-6.69 (3H, m), 6.78 (1H, d, J=8.4Hz), 6.85 (1H, td, J=7.4, 1.3Hz), 7.13 (1H, t, J=7.8Hz), 7.37 (1H, td, J=7.8, 1.7Hz), 7.56 (1H, dd, J=7.5, 1.7Hz), 8.06 (1H, s).

IR(KBr) 1590, 1574, 1501, 1476, 1453, 1426, 1283, 1248, 1231, 1040, 748, 735  $cm^{-1}$ .

【0206】実施例158(化合物158の製造)

無水酢酸(2.4ml)へギ酸(1.2ml)を室温で

元素分析値 $C_{20}H_{20}N_4O_2S$ として

Calcd.: C, 63.14; H, 5.30; N, 14.73.

Found: C, 62.85; H, 5.43; N, 14.51.

$^1H$ -NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.44 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.71 (2H, br), 5.98 (2H, br), 6.80-6.88 (3H, m), 6.92-6.97 (1H, m), 7.18-7.30 (4H, m), 7.53 (1H, s), 8.07 (1H, s).

IR(KBr) 1665, 1591, 1474, 1439, 1285, 1248, 1039  $cm^{-1}$ .

色結晶として得た。

mp 227-228°C.

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩(1.55g)をアセトン(10ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(1.51g)及び2-アミノフェニル-3'-メトキシフェニルスルフィド(2.54g)のアセトン溶液(20ml)を室温でそれぞれ加えた。混合物を70°Cで18時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、N-[4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル]メチル-N-[2-[(3-メトキシフェニル)スルファニル]フェニル]アミン(化合物157)(1.21g)を無色結晶として得た。

mp 149-150°C.

滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物をテトラヒドロフラン(5.0ml)で希釈した。N-[4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル]メチル-N-[2-[(3-メトキシフェニル)スルファニル]フェニル]アミン(902mg)をテトラヒドロフラン(30ml)に溶解させ、0°Cで滴下した。混合物を室温で24時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル-N-[2-[(3-メトキシフェニル)スルファニル]フェニル]ホルムアミド(化合物158)(680mg)を無色結晶として得た。

mp 155-156°C.

【0207】実施例159(化合物159の製造)

無水酢酸(2.4ml)へギ酸(1.2ml)を室温で滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物をテトラヒドロフラン(5.0ml)で希釈した。N-[4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル]メチル-N-[2-[(3-メトキシフェニル)スルファニル]フェニル]アミン(902mg)をテトラヒドロフラン(30ml)に溶解させ、0°Cで滴下した。混合物を室温で

24時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い、5-[（ホルミル）[2-[（3-メトキシフェニル）スルファニル]アニリノ]メチル]-2-メチル-4-ピリミジニルホルムアミド（化合物159）（180mg）を無色結晶として得た。

mp 127-128°C.

元素分析値  $C_{21}H_{20}N_4O_3S$  として

Calcd. : C, 61.75; H, 4.94; N, 13.72.

Found : C, 61.75; H, 4.97; N, 13.67.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.56 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.76 (2H, s), 6.72-6.76 (2H, m), 6.82-6.87 (1H, m), 6.98-7.03 (1H, m), 7.19-7.37 (4H, m), 7.84 (1H, s), 8.07 (1H, s), 9.64 (1H, d, J=9.6 Hz), 9.97 (1H, d-like).  
IR (KBr) 1707, 1657, 1574, 1476, 1445, 1427, 1250, 1219  $cm^{-1}$ .

【0208】実施例160（化合物160の製造）  
N-（4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル）メチルベンゾチアゾリウムブロミド臭化水素酸塩（1.00g）を水（10ml）に溶解させ、10%水酸化ナトリウム水溶液（2.9ml）を室温で加えた。混合物を室温で0.5時間攪拌した。テトラブチルアンモニウムブロミド（39mg）を加え、4-フルオロニトロベンゼン（614mg）のトルエン溶液（15ml）を室温で加え、混合物を90°Cで14時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、その混合物を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、酢酸エチルから再結晶を行い、N-〔（4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル）メチル]-N-〔2-〔（4-ニトロフェニル）スルファニル]フェニル]アミン（化合物160）（173mg）を淡黄色結晶として得た。

mp 179°C.

元素分析値  $C_{18}H_{17}N_5O_2S \cdot 0.2H_2O$  として

Calcd. : C, 58.27; H, 4.73; N, 18.88.

Found : C, 58.57; H, 4.83; N, 18.55.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.49 (3H, s), 4.16 (2H, d, J=5.0 Hz), 4.78 (1H, t-like), 4.91 (2H, br), 6.87 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.90 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.08 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.46 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.55 (1H, dd, J=7.8, 1.6 Hz), 8.06 (1H, s), 8.06 (2H, d, J=9.0 Hz).

IR (KBr) 1642, 1591, 1574, 1507, 1476, 1454, 1424, 1337, 853, 743  $cm^{-1}$ .

【0209】実施例161（化合物161の製造）  
N-（4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル）メチルベンゾチアゾリウムブロミド臭化水素酸塩（1.00g）を水（10ml）に溶解させ、10%水酸化ナトリウム水溶液（2.9ml）を室温で加えた。混合物を室温で0.5時間攪拌した。テトラブチルアンモニウムブロミド（39mg）を加え、4-フルオロニトロベンゼン（614mg）のトルエン溶液（15ml）を室温で加え、混合物を90°Cで14時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、その混合物を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、さらに酢酸エチルから再結晶を行い、（4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル）メチル[2-〔（4-ニトロフェニル）スルファニル]フェニル]ホルムアミド（化合物161）（407mg）を白色結晶として得た。

mp 186-187°C.

元素分析値  $C_{19}H_{17}N_5O_3S$  として

Calcd. : C, 57.71; H, 4.33; N, 17.71.

Found : C, 57.58; H, 4.42; N, 17.41.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.33 (3H, s), 4.74 (2H, s), 5.87 (2H, br), 6.98-7.05 (2H, m), 7.27-7.30 (1H, m), 7.42-7.57 (4H, m), 8.03-8.09 (2H, m), 8.06 (1H, s).

IR (KBr) 1665, 1593, 1514, 1476, 1339  $cm^{-1}$ .

【0210】実施例162（化合物162の製造）  
4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩（1.94g）をアセトン（15ml）に懸濁させ、炭酸カリウム（1.90g）及び、2-アミノフェニル2-ピリジニルスルフィド（2.78g）のアセトン溶液（30ml）を室温でそれぞれ加えた。混合物を65°Cで16.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し

た。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチルで再結晶を行い、2-メチル-5-[[2-(2-ピリジニルスルファニ

元素分析値  $C_{17}H_{17}N_5S \cdot 0.25H_2O$  として

Calcd. : C, 62.27; H, 5.38; N, 21.36.

Found : C, 62.07; H, 5.52; N, 21.38.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.48 (3H, s), 4.16 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.98 (2H, br), 5.02 (1H, t-like), 6.78-6.90 (3H, m), 7.01 (1H, ddd, J=7.0, 5.4, 1.1 Hz), 7.36-7.45 (1H, m), 7.46 (1H, td, J=7.7, 1.6 Hz), 7.59 (1H, ddd, J=7.6, 1.6 Hz), 8.06 (1H, s), 8.38-8.41 (1H, m).

IR (KBr) 1591, 1574, 1563, 1505, 1451, 1418 cm<sup>-1</sup>.

【0211】実施例163 (化合物163の製造)

無水酢酸 (1.7 ml) ヘギ酸 (0.85 ml) を室温

元素分析値  $C_{18}H_{17}N_5OS$  として

Calcd. : C, 61.52; H, 4.88; N, 19.93.

Found : C, 61.25; H, 5.14; N, 19.75.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.41 (3H, s), 4.73 (2H, s), 5.93 (2H, br), 6.98-7.09 (3H, m), 7.38-7.54 (3H, m), 7.55 (1H, s), 7.66 (1H, dd, J=6.1, 3.1 Hz), 8.09 (1H, s), 8.36 (1H, ddd, J=4.8, 1.8, 0.6 Hz).

IR (KBr) 1663, 1591, 1574, 1561, 1474, 1447, 1418 cm<sup>-1</sup>.

【0212】実施例164 (化合物164の製造)

無水酢酸 (1.7 ml) ヘギ酸 (0.85 ml) を室温

元素分析値  $C_{19}H_{17}N_5O_2S \cdot 0.17H_2O$  として

Calcd. : C, 59.66; H, 4.57; N, 18.31.

Found : C, 60.02; H, 4.90; N, 17.95.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.55 (3H, s), 4.86 (2H, brs), 6.98-7.11 (2H, m), 7.15 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.40-7.45 (2H, m), 7.55 (1H, td, J=7.7, 1.9 Hz), 7.65-7.70 (1H, m), 8.02 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.34-8.36 (1H, m), 9.59 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.02 (1H, br-d, J=9.6 Hz).

IR (KBr) 1707, 1659, 1574, 1449, 1427, 1217 cm<sup>-1</sup>.

【0213】実施例165 (化合物165の製造)

N-(4-アミノ-2-メチル-5-ピリジニル)メ

ル) アニリノ] メチル] -4-ピリミジンアミン (化合物162) (1.10 g) を無色結晶として得た。

mp 139-143°C.

で滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物をテトラヒドロフラン (10 ml) で希釈した。2-メチル-5-[[2-(2-ピリジニルスルファニル) アニリノ] メチル] -4-ピリミジンアミン (1.09 g) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解させ、0°Cで滴下した。混合物を室温で24時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル [2-(2-ピリジニルスルファニル) フェニル] ホルムアミド (化合物163) (694 mg) を無色結晶として得た

mp 121°C.

で滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物をテトラヒドロフラン (10 ml) で希釈した。2-メチル-5-[[2-(2-ピリジニルスルファニル) アニリノ] メチル] -4-ピリミジンアミン (1.09 g) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解させ、0°Cで滴下した。混合物を室温で24時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、[4-(ホルミルアミノ)-2-メチル-5-ピリミジニル] メチル [2-(2-ピリジニルスルファニル) フェニル] ホルムアミド (化合物164) (328 mg) をアモルファスとして得た。

チルベンゾチアゾリウムブロミド臭化水素酸塩 (570 mg) をエタノール (15 ml) に懸濁させ、ナトリウムメトキシド (221 mg) を室温に加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。2-クロロピリミジン (614 mg) を室温に加え、混合物を90°Cで87時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル [2-(2-ピリミジニル) スルファニル] フェニル] ホルムアミド (化合物165) (244 mg) を無色結晶として得た。

mp 161-164°C.



元素分析値  $C_{17}H_{16}N_6OS \cdot 0.33H_2O$  として

Calcd. : C, 56.98; H, 4.69; N, 23.45.

Found : C, 56.69; H, 4.69; N, 23.17.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.42 (3H, s), 4.74 (2H, br), 5.90 (2H, br), 7.01 (1H, t, J=4.8 Hz), 7.03-7.08 (1H, m), 7.46 (1H, d, J=5.8 Hz), 7.48 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.53 (1H, s), 7.73-7.77 (1H, m), 8.14 (1H, s), 8.45 (2H, d, J=4.8 Hz). IR (KBr) 1661, 1591, 1561, 1553, 1474, 1429, 1381 cm<sup>-1</sup>.

【0214】実施例166 (化合物166の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩 (2.73 g) をアセトン (30 ml) に

元素分析値  $C_{16}H_{16}N_4S_2$  として

Calcd. : C, 58.51; H, 4.91; N, 17.06.

Found : C, 58.42; H, 5.03; N, 17.02.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.52 (3H, s), 4.17 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.81 (1H, br), 5.10 (2H, brs), 6.75 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.79 (1H, t, J=7.5, 1.2 Hz), 6.93 (1H, d, J=5.3, 3.5 Hz), 7.04 (1H, d, J=7.5, 1.3 Hz), 7.24-7.32 (2H, m), 7.52 (1H, dd, J=7.6, 1.4 Hz), 8.10 (1H, s). IR (KBr) 1636, 1588, 1566, 1499, 1451, 1422, 747 cm<sup>-1</sup>.

【0215】実施例167 (化合物167の製造)

元素分析値  $C_{21}H_{21}N_5O_2S \cdot 0.25AcOEt$  として

Calcd. : C, 57.12; H, 4.79; N, 14.80.

Found : C, 57.00; H, 4.80; N, 14.54.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.48 (3H, s), 4.75 (2H, br), 6.03 (2H, br), 6.86 (1H, dd, J=7.5, 1.3 Hz), 6.98 (1H, dd, J=7.8, 1.8 Hz), 7.09-7.29 (4H, m), 7.53-7.55 (1H, m), 7.55 (1H, s), 8.15 (1H, s). IR (KBr) 1667, 1591, 1472, 1435 cm<sup>-1</sup>.

【0216】実施例168 (化合物168の製造)

無水酢酸 (3.6 ml) ヘギ酸 (1.8 ml) を室温で滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物をテトラヒ

元素分析値  $C_{18}H_{16}N_4O_2S_2$  として

Calcd. : C, 56.23; H, 4.19; N, 14.57.

Found : C, 56.08; H, 4.48; N, 14.25.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.62 (3H,

懸濁させ、炭酸カリウム (4.00 g) 及び2-アミノフェニル2-チエニルスルフィド (4.00 g) のアセトン溶液 (60 ml) を室温でそれぞれ加えた。混合物を70℃で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い、2-メチル-5-[[2-(2-チエニルスルファニル)アニリノ]メチル]-4-ピリミジンアミン (化合物166) (1.87 g) を無色結晶として得た。

mp 141-143℃.

無水酢酸 (3.6 ml) ヘギ酸 (1.8 ml) を室温で滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物をテトラヒドロフラン (15 ml) で希釈した。2-メチル-5-[[2-(2-チエニルスルファニル)アニリノ]メチル]-4-ピリミジンアミン (786 mg) をテトラヒドロフラン (25 ml) に溶解させ、0℃で滴下した。混合物を室温で18.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-(2-チエニルスルファニル)フェニル]ホルムアミド (化合物167) (586 mg) をアモルファスとして得た。

ドロフラン (15 ml) で希釈した。2-メチル-5-[[2-(2-チエニルスルファニル)アニリノ]メチル]-4-ピリミジンアミン (786 mg) をテトラヒドロフラン (25 ml) に溶解させ、0℃で滴下した。混合物を室温で18.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチルから再結晶を行い、[4-(ホルミルアミノ)-2-メチル-5-ピリミジニル]メチル[2-(2-チエニルスルファニル)フェニル]ホルムアミド (化合物168) (199 mg) を無色結晶として得た。

mp 195-199℃.

d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 6.99 (1H, dd,  $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$ ), 7.09-7.33 (4H, m), 7.55 (1H, dd,  $J=5.3, 1.3\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, s), 8.16 (1H, s), 9.70 (1H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 10.04 (1H, d-like). IR (KBr) 1707, 1661, 1572, 1474, 1429, 1217  $\text{cm}^{-1}$ .

【0217】実施例169 (化合物169の製造)  
(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル  
[2-[(4-ニトロフェニル)スルファニル]フェニル]ホルムアミド (0.74g) を85%エタノール

元素分析値  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$  として

Calcd.: C, 62.44; H, 5.24; N, 19.16.

Found: C, 62.42; H, 5.50; N, 19.03.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.47 (3H, s), 3.89 (2H, brs), 4.74 (2H, br), 6.01 (2H, br), 6.67-6.71 (2H, m), 6.82 (1H, dd,  $J=7.7, 1.5\text{ Hz}$ ), 6.87 (1H, dd,  $J=7.8, 1.6\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, td,  $J=7.4, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.14-7.22 (3H, m), 7.55 (1H, s), 8.13 (1H, s).  
IR (KBr) 1661, 1595, 1497, 1470  $\text{cm}^{-1}$ .

【0218】実施例170 (化合物170の製造)  
(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル  
[2-[(4-アミノフェニル)スルファニル]フェニル]ホルムアミド (186mg) をテトラヒドロフラン

元素分析値  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$  として

Calcd.: C, 66.50; H, 4.94; N, 14.91.

Found: C, 66.19; H, 4.96; N, 14.68.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.46 (3H, s), 4.73 (2H, br), 5.99 (2H, br), 6.91 (1H, dd,  $J=7.2, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.05 (1H, dd,  $J=7.4, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.13-7.36 (4H, m), 7.46-7.59 (4H, m), 7.69 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.85-7.91 (3H, m), 8.10 (1H, s).  
IR (KBr) 1661, 1591, 1526, 1497, 1472, 1316  $\text{cm}^{-1}$ .

【0219】実施例171 (化合物171の製造)  
(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル  
[2-[(4-アミノフェニル)スルファニル]フェニル]ホルムアミド (201mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) に溶解させ、イソニコチン酸 (204mg)、シアノリン酸ジエチル (90%: 0.38ml) 及びトリエチルアミン (0.30ml) を順次加えた。混合物を室温で23時間攪拌した。反応混合

(50ml) に溶解させ、還元鉄 (0.94g) 及び塩化カルシウム (0.10g) をそれぞれ加えた。混合物を95°Cで3時間攪拌した。空冷後、反応混合物を濾過し、濾液を酢酸エチルで希釈した。その混合物を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチルで再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-[(4-アミノフェニル)スルファニル]フェニル]ホルムアミド (化合物169) (612mg) を無色結晶として得た。  
mp 181-182°C.

(10.0ml) に溶解させ、ピリジン (0.062ml) 及びベンゾイルクロリド (0.065ml) をそれぞれ加えた。混合物を室温で14時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、その混合物を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い、N-[4-[[2-[[[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル] (ホルミル) アミノ] フェニル] スルファニル] フェニル] 安息香酸アミド (化合物170) (271mg) を無色結晶として得た。  
mp 214°C.

物を酢酸エチルで希釈し、その混合物を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[4-[[2-[[[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル] (ホルミル) アミノ] フェニル] スルファニル] フェニル] イソニコチン酸アミド (化合物171) (157mg) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.45 (3H, s), 4.74 (2H, br), 6.01 (2H, br), 6.95 (1H, dd,  $J=7.4, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.00 (1H, dd,  $J=7.4, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.17-7.34 (4H, m), 7.35 (1H, s), 7.65-7.73 (4H, m), 8.03 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.83 (2H, dd,  $J=4.4, 1.8\text{ Hz}$ ).

IR (KBr) 1663, 1591, 1528, 149

5, 1472 cm<sup>-1</sup>.

【0220】実施例172 (化合物172の製造)

(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル [2-[(4-アミノフェニル)スルファニル]フェニル]ホルムアミド(219mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶解させ、3-エトキシプロピオン酸(0.20ml)、シアノリン酸ジエチル(90%:0.40ml)及びトリエチルアミン(0.34ml)を順次加えた。混合物を室温で21.5時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、その混合物を

元素分析値C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S・0.5H<sub>2</sub>Oとして

Calcd.: C, 60.74; H, 5.95; N, 14.76.

Found: C, 60.52; H, 5.77; N, 14.55.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.30 (3H, t, J=7.0Hz), 2.46 (3H, s), 2.65 (2H, t, J=5.5Hz), 3.62 (2H, q, J=7.1Hz), 3.77 (2H, t, J=5.6Hz), 4.72 (2H, br), 6.00 (2H, br), 6.90 (1H, dd, J=7.5, 1.7Hz), 7.00 (1H, dd, J=7.7, 1.9Hz), 7.11-7.23 (2H, m), 7.28 (2H, d, J=8.6Hz), 7.54 (1H, s), 7.54 (2H, d, J=8.8Hz), 8.10 (1H, s), 8.69 (1H, s).

IR (KBr) 1663, 1595, 1532, 1472 cm<sup>-1</sup>.

【0221】実施例173 (化合物173の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン

元素分析値C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Sとして

Calcd.: C, 64.36; H, 6.38; N, 13.65.

Found: C, 64.32; H, 6.51; N, 13.66.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.24 (3H, t, J=6.9Hz), 2.49 (3H, s), 3.60 (2H, q, J=7.1Hz), 3.77 (2H, q, J=7.1Hz), 4.07 (2H, d, J=4.9Hz), 4.13 (2H, d, J=5.2Hz), 4.78 (1H, t-like), 4.92 (2H, br s), 6.73-6.86 (4H, m), 7.02-7.07 (2H, m), 7.31 (1H, t, J=7.0Hz), 7.51 (1H, dd, J=7.5, 1.7Hz), 8.06 (1H, s).

IR (KBr) 1591, 1568, 1493, 1454, 1246 cm<sup>-1</sup>.

【0222】実施例174 (化合物174の製造)

(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル [2-[(4-アミノフェニル)スルファニル]フェニル]ホルムアミド(203mg)をテトラヒドロフラン(10.0ml)に溶解させ、ピリジン(0.067ml)及び2-(3,4-ジメトキシフェニル)アセチルクロリド(143mg)をそれぞれ加えた。混合物を室

水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチルで再結晶を行い、N-[4-[[2-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル](ホルミル)アミノ]フェニル]スルファニル]フェニル-3-エトキシプロピオン酸アミド(化合物172)(120mg)を無色結晶として得た。

mp 137-138°C.

元素分析値C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S・0.5H<sub>2</sub>Oとして

Calcd.: C, 60.74; H, 5.95; N, 14.76.

Found: C, 60.52; H, 5.77; N, 14.55.

臭化水素酸塩(1.50g)をアセトン(25ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(1.83g)及び2-[[4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]スルファニル]アニリン(2.23g)を室温でそれぞれ加えた。混合物を70°Cで8時間撹拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-[[4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]スルファニル]フェニル]アミン(化合物173)(840mg)を無色結晶として得た。

mp 95°C.

元素分析値C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Sとして

Calcd.: C, 64.36; H, 6.38; N, 13.65.

Found: C, 64.32; H, 6.51; N, 13.66.

温で3時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、その混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、N-[4-[[2-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル](ホルミル)アミノ]フェニル]スルファニル]フェニル-2-(3,4-ジメトキシフェニル)アセトアミド(化合物174)(264mg)を無色結晶として得た。

mp 109°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.44 (3H, s), 3.70 (2H, s), 3.90 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.70 (2H, br), 5.99 (2H, br), 6.83-6.92 (4H, m), 6.99 (1H, dd, J=7.4, 1.8Hz), 7.12-7.25 (5H, m), 7.45 (2H, d, J=8.4Hz), 7.52 (1H, s),

8.06 (1H, s). IR (KBr) 1663, 1595, 1532, 1472  $\text{cm}^{-1}$ .

【0223】実施例175 (化合物175の製造)  
(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル  
[2-[(4-アミノフェニル)スルファニル]フェニル]  
ホルムアミド (213mg) を1, 2-ジクロロエ  
タン (12ml) に溶解させ、2-チアゾールカルボ  
アルデヒド (0.084ml) を加え、室温で6時間攪  
拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣に酢酸エチル  
を加えた。その混合物を水、飽和炭酸水素ナトリウム水

元素分析値  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$  として

Calcd.: C, 59.98; H, 4.38; N, 18.25.

Found: C, 59.80; H, 4.26; N, 18.04.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.45 (3H, s), 4.73 (2H, brs), 5.98 (2H, br), 6.98 (1H, dd,  $J=7.4, 1.6\text{ Hz}$ ), 7.15-7.34 (7H, m), 7.54 (1H, s), 7.54-7.56 (1H, m), 8.03 (1H, d,  $J=3.2\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, s), 8.70 (1H, s).

IR (KBr) 1663, 1593, 1472, 1437, 731  $\text{cm}^{-1}$ .

【0224】実施例176 (化合物176の製造)  
N-(4-アミノ-2-フェニル-5-ピリミジニル)  
メチルベンゾチアゾリウムブロミド臭化水素酸塩 (620mg) をテトラヒドロフラン (6.0ml) 及び水 (6.0ml) に溶解させ、10%水酸化ナトリウム水溶液 (1.55ml) を室温に加えた。混合物を室温で

元素分析値  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$  として

Calcd.: C, 66.07; H, 5.12; N, 11.85.

Found: C, 65.70; H, 5.22; N, 11.79.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.79 (4H, s), 4.80 (2H, br), 6.09 (2H, br), 6.93 (1H, dd,  $J=7.6, 1.4\text{ Hz}$ ), 7.20 (1H, td,  $J=7.5, 1.9\text{ Hz}$ ), 7.29-7.44 (10H, m), 7.71 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.28-8.32 (2H, m).

IR (KBr) 1661, 1636, 1582, 1472, 1410  $\text{cm}^{-1}$ .

【0225】実施例177 (化合物177の製造)  
4-アミノ-5-アミノメチル-2-メチルピリミジン

元素分析値  $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  として

Calcd.: C, 53.47; H, 8.33; N, 17.82

Found: C, 53.36; H, 8.30; N, 17.52

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.86 (3H, t), 1.25 (10H, br), 1.55-1.70 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.94-3.02 (2H, m), 3.92 (2H, d), 6.60 (2H, br.), 7.39 (1H, t),

溶液、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチルで再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-[[4-[(E)-または(Z)-1, 3-チアゾール-2-イルメチリデン]アミノ]フェニル]スルファニル]フェニル]ホルムアミド (化合物175) (220mg) を淡黄色結晶として得た。

mp 176-178°C.

0.5時間攪拌した。トリエチルアミン (0.90ml)、ベンジルクロロメチルスルフィド (669mg)、ヨウ化ナトリウム (581mg) 及びテトラブチルアンモニウムブロミド (21mg) を加え、混合物を室温で15.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンから再結晶を行い、(4-アミノ-2-フェニル-5-ピリミジニル)メチル[2-[[4-(ベンジルスルファニル)メチル]スルファニル]フェニル]ホルムアミド (化合物176) (239mg) を無色結晶として得た。

mp 127-128°C.

(1.38g) をピリジン (10ml) に溶解し4-ジメチルアミノピリジン (500mg) を加えて室温で攪拌しながら1-オクタンスルホニルクロリド (2.17g) を加え15時間室温で攪拌した。減圧下にピリジンを留去し残さに水 (30ml) を加えて析出した結晶をろ取り水、酢酸エチルの順に洗浄し乾燥して4-アミノ-2-メチル-5-(オクタン-1-イルスルホニルアミノメチル)ピリミジン (化合物177) (2.3g) を無色結晶として得た。

mp. 199-201°C

7.93 (1H, s).

【0226】実施例178 (化合物178の製造)  
4-アミノ-2-メチル-5-(オクタン-1-イルスルホニルアミノメチル)ピリミジン (220mg) をジメチルホルムアミド (1.5ml) に溶解し60%油性

水素化ナトリウム (30mg)、ヨウ化ナトリウム (70mg)、ベンジルクロリド (130mg) を加えて室温で15時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (40ml)、水 (20ml) ヘキサン (30ml) を加えて振り混ぜ分液した。上層を稀水酸化ナトリウム水で洗浄し、水洗後減圧下に濃縮した。残さ (結晶) をエタノールで

元素分析値  $C_{21}H_{32}N_4O_2S$  として

Calcd. : C, 62.34; H, 7.97; N, 13.85

Found : C, 62.28; H, 8.07; N, 13.82

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.89 (3H, t), 1.27 (10H, br), 2.43 (3H, s), 2.89-2.97 (2H, m), 4.24 (2H, s), 4.33 (2H, s), 5.84 (2H, br), 7.23-7.33 (5H, m), 7.81 (1H, s).

【0227】実施例179 (化合物179の製造)

4-アミノ-5-[ベンジル-(オクタン-1-イルスルホニル)アミノ]メチル-2-メチルピリミジン (5

元素分析値  $C_{21}H_{33}N_4O_2SCl$  として

Calcd. : C, 57.19; H, 7.54; N, 12.70

Found : C, 57.04; H, 7.62; N, 12.68

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.87 (3H, t), 1.27 (10H, br), 1.64-1.80 (2H, m), 2.38 (3H, s), 3.24-3.31 (2H, m), 4.35 (2H, s), 4.46 (2H, s), 7.25 (5H, s), 7.90 (1H, s), 9.10 (1H, br).

【0228】実施例180 (化合物180の製造)

4-アミノ-5-(オクタン-1-イルスルホニル)アミノメチル-2-メチルピリミジン (314mg) をメタノール (4ml) に溶解し28%ナトリウムメトキシド、メタノール溶液 (193mg) を加えて室温で攪拌

元素分析値  $C_{22}H_{31}N_4O_3SCl$  として

Calcd. : C, 56.58; H, 6.69; N, 12.00

Found : C, 56.49; H, 6.54; N, 11.87

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.89 (3H, t), 1.20-1.60 (10H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.47 (3H, s), 3.23-3.32 (2H, m), 4.42 (2H, s), 4.62 (2H, s), 5.92 (2H, br), 7.46 (2H, d), 7.71 (1H, s), 7.80 (2H, d).

【0229】実施例181 (化合物181の製造)

4-アミノ-5-アミノメチル-2-メチルピリミジン

元素分析値  $C_{16}H_{16}N_4O_2S$  として

Calcd. : C, 58.52; H, 4.91; N, 17.06

Found : C, 58.30; H, 4.87; N, 17.01

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.18 (3H, s), 3.82 (2H, d), 6.54 (2H, br), 7.63-7.83 (4H, m), 8.03-

洗浄し乾燥して4-アミノ-5-[ベンジル-(オクタン-1-イルスルホニル)アミノ]メチル-2-メチルピリミジン (化合物178) (100mg) を無色結晶として得た。

mp. 125-126°C

3mg) をエタノール (4ml) 中2N塩酸 (0.1ml) を加えて溶解し減圧下に濃縮した。残さにアセトン (2ml) を加えて析出した結晶をろ取りアセトンで洗浄し乾燥して4-アミノ-5-[ベンジル-(オクタン-1-イルスルホニル)アミノ]メチル-2-メチルピリミジン塩酸塩 (化合物179) (50mg) を無色結晶としてえた。

mp. 196-197°C

しながら4-クロロフェナシルブロミド (234mg) を加え室温で1.5時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し残さを水と酢酸エチルで分配し酢酸エチル層を、減圧下に濃縮し残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して4-アミノ-5-[N-4-クロロベンゾイルメチル-N-(オクタン-1-イルスルホニル)アミノ]メチル-2-メチルピリミジン (化合物180) (98mg) を淡黄色アメ状物質として得た。これをソプロピルエーテルから結晶化し芦取り乾燥して結晶を得た。

mp. 110-111°C

(1.38g) と4-チメチルアミノピリジン (1.53g) をDMF (10ml) に溶解し氷浴中攪拌しながらナフタレン-2-スルホニルクロライド (2.27g) を加えた。15分後に浴からはずして2時間攪拌した。水 (100ml) を加えて析出した結晶をろ取水洗、乾燥して4-アミノ-5-(ナフタレン-2-イルスルホニル)アミノメチル-2-メチルピリミジン (化合物181) (2.9g) を無色結晶として得た。

mp. 231-232°C

8.15 (4H, m), 8.40 (1H, s).

【0230】実施例182 (化合物182の製造)

4-アミノ-5-(ナフタレン-2-イルスルホニル)

アミノメチル-2-メチルピリミジン(462mg)をDMF(10ml)に溶解し室温で攪拌しながら60%油性水素化ナトリウム(52mg)を加えた。次にヨウ化カリウム(100mg)、ベンジルクロライド(165mg)を加えて室温で4時間攪拌した。水(40ml)、酢酸エチル(60ml)を加えて振り混ぜ分液し

元素分析値  $C_{23}H_{22}N_4O_2S$ として

Calcd. : C, 66.01; H, 5.30; N, 13.39

Found : C, 65.87; H, 5.41; N, 13.41

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.38(3H, s), 4.19(2H, s), 4.37(2H, s), 5.78(2H, br), 7.00-7.15(5H, m), 7.54(1H, s), 7.62-7.74(2H, m), 7.82(1H, dd), 7.94-8.05(3H, m), 8.43(1H, s).

【0231】実施例183(化合物183の製造)  
4-アミノ-5-(ナフタレン-1-イルスルホニル)アミノメチル-2-メチルピリミジン(492mg)をテトラヒドロフラン(4ml)に溶解し60%油性水素化ナトリウム(62mg)を加えて15分間攪拌した。次にヨウ化カリウム(100g)、4-(ベンゾフェ

元素分析値  $C_{37}H_{32}N_5O_4SCl$ として

Calcd. : C, 65.53; H, 4.76; N, 10.33

Found : C, 65.31; H, 4.67; N, 10.21

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.32(3H, s), 4.32(2H, s), 4.57(2H, s), 7.26-7.83(16H, m), 7.94(8.26(4H, m), 8.64(1H, s), 9.20(1H, br), 10.26(1H, s).

【0232】実施例184(化合物184の製造)  
4-アミノ-5-アミノメチル-2-メチルピリミジン(414mg)、4-ジメチルアミノピリジン(427mg)をDMF(2ml)に溶解し室温で攪拌しながら無水酪酸474mgを加えた。反応液を室温で2時間

元素分析値  $C_{10}H_{16}N_4O$ として

Calcd. : C, 57.67; H, 7.74; N, 26.90

Found : C, 57.66; H, 7.85; N, 26.91

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.84(3H, t), 1.42-1.60(2H, m), 2.10(3H, t), 2.28(3H, s), 4.03(2H, d), 6.74(2H, br), 7.85(1H, s), 8.31(1H, br).

【0233】実施例185(化合物185の製造)  
N-[4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-4-(クロロメチル)ベンズアミド(化合物83)(1.46g)、2-アミノチオフェノール(875mg)、無水炭酸カリウム(1.38g)、ヨウ化カリウム(200mg)をDMF(7ml)中で室温下に16時間攪拌した。反応液に酢酸エチル対ヘキサンが4対1の混合溶媒(300ml)と水(100ml)を

た。上層を水洗し減圧下に濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し4-アミノ-5-[N-ベンジルー(N-ナフタレン-2-イルスルホニル)アミノ]メチル2-メチルピリミジン(化合物182)

(260mg)を無色結晶として得た。

mp. 153-154°C

ノン-2-イルアミノカルボニル)ベンジルクロライド(560mg)を加えて室温で15時間攪拌した。反応液に水(40ml)、酢酸エチル(150ml)を加えて振り混ぜ分液した。上層を水洗し減圧下に濃縮し残さをエタノール(20ml)に溶解し2N塩酸(0.8ml)を加えて減圧下に乾固した。残さをアセトンで結晶化させエタノールで再結晶して4-アミノ-5-[N-4-(ベンゾフェノン-2-イルアミノカルボニルベンジル)-N-(ナフタレン-2-イルスルホニル)アミノ]メチル-2-メチルピリミジン塩酸塩(化合物183)(860mg)を無色結晶として得た。

mp. 219-220°C

攪拌し飽和食塩水(30ml)、炭酸水素ナトリウム(200mg)酢酸エチル(60ml)、テトラヒドロフラン(40ml)を加えて振り混ぜ分液した。上層を減圧下に濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製しエタノール/エーテルから再結晶して4-アミノ-5-(ブチロイルアミノメチル)-2-メチルピリミジン(化合物184)(360mg)を無色結晶として得た。

mp. 178-179°C

加えて振り混ぜ分液した。上層を稀水酸化ナトリウムで洗浄後水洗し減圧下に濃縮した。残さ(結晶)をエタノール(10ml)で洗浄し乾燥してN-[4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-4-[[(2-アミノフェニル)スルファニルメチル]]ベンズアミド(化合物185)(1.05g)を淡黄色結晶として得た。

mp. 195-196°C

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.30(3H, s), 3.80(2H, s), 4.22(2H, d), 5.31(2H, br), 6.38-6.46(1H, m), 6.69(1H, d), 6.81(2H, br), 6.96-7.05(2H, m), 7.26(2

H, d), 7.73 (2H, d), 7.92 (1H, s), 8.92 (1H, br).

【0234】実施例186 (化合物186の製造)  
N-(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチルベンゾチアゾリウム プロミド 臭化水素酸塩 (0.6g) をエタノール (10ml) に溶解させ、28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (0.83g) を室温で加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、フェナシルプロミド (0.29g) を加え、混合物を室温

元素分析値  $C_{21}H_{18}N_4OS \cdot EtOH$  として

Calcd.: C, 65.69; H, 5.75; N, 13.32.

Found: C, 65.54; H, 5.83; N, 13.30.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.24 (3H, t, J=7.0Hz), 1.34 (1H, s), 2.53 (3H, s), 3.73 (2H, m), 4.41 (2H, s), 5.20 (2H, br), 6.56-6.63 (1H, m), 6.8-7.08 (3H, m), 6.84 (1H, s), 7.15-7.55 (5H, m), 8.11 (1H, s).

【0235】実施例187 (化合物187の製造)  
4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン 臭化水素酸塩 (1.0g)、1-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン (0.74g)、炭酸カリウム (1.1g)、アセトン (30ml)

元素分析値  $C_{19}H_{17}N_5O \cdot 0.2H_2O$  として

Calcd.: C, 68.13; H, 5.24; N, 20.91.

Found: C, 67.90; H, 5.14; N, 21.17.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.47 (3H, s), 4.95 (2H, s), 6.1 (2H, br), 6.9-7.66 (9H, m), 8.34 (1H, s).

【0236】実施例188 (化合物188の製造)  
無水酢酸 (4.2ml) ヘギ酸 (2.1ml) を室温で滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物をテトラヒドロフラン (5.0ml) で希釈した。2-[[ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]アミノ]-N-プロピル安息香酸アミド (552mg) をテトラヒドロフラン (30ml) に溶解させ、0°Cで滴下した。混合物を50°Cで17時間さらに60°Cで49.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、9-メチル-6-プロピル-6,6a,7,12-テトラヒドロ-5H-ピリミド [4',5':4,5]ピリミド [1,2-a]キナゾリン-5-オン (化合物188) (168mg) を無色結晶として得た。

mp 101-102°C.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.02 (3H, t, J=7.5Hz), 1.74 (2H, quint, J=7.1Hz), 2.41 (3H, s), 3.40 (1

で23時間攪拌した。減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残渣をエタノールから再結晶し、[4-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]]4H-1,4-ベンゾチアジン-2-イル] (フェニル)メタノン (化合物186) (0.5g) を黄色結晶として得た。

mp 123-125°C.

1) の混合物を13時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを加えて、1N塩酸で抽出した。水層を1N水酸化ナトリウム水で塩基性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、1-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-3-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン (化合物187) (0.23g) を無色結晶として得た。

mp 205°C

H, dt, J=14.0, 7.2Hz), 3.84 (1H, dt, J=14.0, 7.2Hz), 4.53 (1H, d, J=17.2Hz), 4.81 (1H, d, J=17.2Hz), 5.51 (1H, s), 6.11 (1H, s), 6.79 (1H, d, J=8.2Hz), 6.99 (1H, t, J=7.6Hz), 7.37 (1H, td, J=7.9, 1.8Hz), 8.03 (1H, dd, J=7.7, 1.5Hz), 8.11 (1H, s).

IR (KBr) 1657, 1607, 1568, 1518, 1481, 1435, 1310, 1061  $cm^{-1}$ .

【0237】実施例189 (化合物189の製造)  
N-(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチルベンゾチアゾリウムプロミド臭化水素酸塩 (625mg) をエタノール (15ml) に懸濁させ、ナトリウムメトキシド (223mg) を加えた。混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、その混合物を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出した。これらの有機層を併せ、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、析出した結晶を酢酸エチル-ヘキサンで洗浄し、2-メチル-11a,12-ジヒドロ-5H-ピリミド [4',

5' : 4, 5] ピリミド [2, 1-b] [1, 3] ベン  
ゾチアゾール (化合物 189) (213mg) を淡ピン

元素分析値  $C_{13}H_{12}N_4S \cdot 0.1H_2O$  として

Calcd. : C, 60.49; H, 4.76; N, 21.70.

Found : C, 60.70; H, 4.77; N, 21.41.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.41 (3H, s), 4.51 (1H, d,  $J=17.2$  Hz), 4.65 (1H, d,  $J=16.8$  Hz), 5.35 (1H, br), 6.51 (1H, s), 6.60 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 6.84 (1H, td,  $J=7.7, 1.1$  Hz), 7.06 (1H, td,  $J=7.7, 1.4$  Hz), 7.19 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.02 (1H, s).

IR (KBr) 1667, 1593, 1557, 1526, 1472, 1429, 1373, 731  $cm^{-1}$ .

【0238】実施例 190 (化合物 190 の製造)

4-アミノ-5-アミノメチル-2-メチルピリミジン (1.38g) をピリジン (10ml) に溶解し 4-ジメチルアミノピリジン (500mg) を加えて氷浴中で攪拌しながらベンゾイルクロライド (1.83g) を加え同条件下 0.5 時間攪拌した。減圧下にピリジンを留去し残さに水 (30ml) 酢酸エチル (100ml) を加えて振り混ぜ分液した。上層を炭酸水素ナトリウム水で洗浄した。水層と洗液を合わせて室温で 20 時間放置して析出した結晶をろ取り少量の水で洗浄し乾燥して 4-アミノ-5- (ベンゾイルアミノメチル)-2-メチルピリミジンを無色結晶 (1.15g) として得た。また、酢酸エチル層を減圧下に濃縮し残さ (結晶) を酢酸エチル (10ml) で洗浄し、さらに 4-アミノ-5- (ベンゾイルアミノメチル)-2-メチルピリミジン (化合物 190) (0.54g) を無色結晶として得た。

mp. 224-225°C

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.29 (3H, s), 4.24 (2H, d), 6.81 (2H, br), 7.43-7.60 (3H, m), 7.83-7.88 (2H, m), 7.93 (1H, s), 8.98 (1H, br).

【0239】実施例 191 (化合物 191 の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩 (1.50g) をアセトン (30ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (1.47g) 及び 2- (2-テトラヒドロ-2-フランエトキシ) アニリン (2.60g) のアセトン溶液 (20ml) を室温でそれぞれ加えた。混合物を 65°C で 5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N- [(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル] -N- [2- (2-テトラヒドロ

ク色結晶として得た。

mp 176-177°C.

-2-フランエトキシ) フェニル] アミン (化合物 191) (1.13g) をアモルファスとして得た。 $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.42-1.60 (1H, m), 1.77-2.11 (5H, m), 2.52 (3H, s), 3.60-3.71 (1H, m), 3.77-3.88 (1H, m), 3.91-4.05 (1H, m), 4.07-4.20 (2H, m), 4.16 (2H, s), 4.33 (1H, br), 5.51 (2H, brs), 6.72-6.94 (4H, m), 8.12 (1H, s).

IR (KBr) 1628, 1597, 1561, 1512, 1451, 1248, 1213, 1125, 1055, 741  $cm^{-1}$ .

【0240】実施例 192 (化合物 192 の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩 (1.50g) をアセトン (30ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (1.47g) 及び 2- (3-フェニルプロポキシ) アニリン (2.66g) のアセトン溶液 (20ml) を室温でそれぞれ加えた。混合物を 65°C で 4 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N- [(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル] -N- [2- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] アミン (化合物 192) (1.05g) をアモルファスとして得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.13 (2H, quint,  $J=7.0$  Hz), 2.53 (3H, s), 2.78 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 4.01 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 4.16 (1H+2H, s), 5.44 (2H, br), 6.72-6.79 (3H, m), 6.85-6.93 (1H, m), 7.16-7.30 (5H, m), 8.12 (1H, s).  
IR (KBr) 1595, 1508, 1453, 1248, 739  $cm^{-1}$ .

【0241】実施例 193 (化合物 193 の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩 (1.50g) をアセトン (30ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (1.47g) 及び 2- (3-エトキシプロポキシ) アニリン (2.89g) のアセトン溶液 (20ml) を室温でそれぞれ加えた。混合物を 60°C で 4 時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣に酢酸エチルを加えた。その混合物を水で洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出した。これらの有機層を併せ、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒



を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-(3-エトキシプロポキシ)フェニル]アミン(化合物193)(1.21g)を茶色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.17 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.05 (2H, quint,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 2.53 (3H, s), 3.46 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.55 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.10 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.17 (2H, brs), 5.51 (2H, brs), 6.73-6.94 (4H, m), 8.12 (1H, s), NHは同定していない。

IR (KBr) 1597, 1561, 1508, 1451, 1248, 1125  $\text{cm}^{-1}$ .

#### [0242] 実施例194 (化合物194の製造)

元素分析値  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$  として

Calcd.: C, 70.44; H, 6.35; N, 17.29.

Found: C, 70.52; H, 6.44; N, 17.00.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.52 (3H, s), 3.60 (1H, t-like), 4.13 (2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 5.04 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.34-6.38 (2H, m), 6.45-6.49 (1H, m), 7.14 (1H, t,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.31-7.44 (5H, m), 8.10 (1H, s).

IR (KBr) 1615, 1593, 1563, 1495, 1454, 1427, 1188, 1161, 737  $\text{cm}^{-1}$ .

#### [0243] 実施例195 (化合物195の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩(1.50g)をアセトン(30ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(1.47g)及び3,4-(メチレンジオキシ)アニリン(1.45g)のアセトン溶液(20ml)を室温でそれぞれ加えた。混合物を65°Cで4.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-(3-ベンゾジオキソ-5-イル)アミン(化合物195)(407mg)をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.52 (3H, s), 3.42 (1H, br), 4.10 (2H, d,

元素分析値  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS}$  として

Calcd.: C, 60.35; H, 6.96; N, 17.59.

Found: C, 60.29; H, 7.09; N, 17.68.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.14 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.53 (3H, s), 2.87 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 3.44 (2H, q,

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩(1.50g)をアセトン(30ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(1.47g)及び3-ベンジロキシアニリン(2.11g)のアセトン溶液(20ml)を室温でそれぞれ加えた。混合物を65°Cで4時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣に水を加えた。その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、析出した結晶をエタノール-酢酸エチルで洗浄し、N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[3-(ベンジロキシ)フェニル]アミン(化合物194)(476mg)を無色結晶として得た。母液を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、同化合物(233mg)を無色結晶として得た。合計収量709mg。

mp 188-189°C.

$J=1.8\text{Hz}$ ), 5.49 (2H, br), 5.89 (2H, s), 6.18 (1H, dd,  $J=8.3, 2.3\text{Hz}$ ), 6.35 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 6.70 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.09 (1H, s).

IR (KBr) 1636, 1597, 1563, 1505, 1489, 1458, 1208, 1038  $\text{cm}^{-1}$ .

#### [0244] 実施例196 (化合物196の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩(4.02g)、2-[(2-エトキシエチル)スルファニル]アニリン(5.61g)及び炭酸カリウム(4.91g)をアセトン(100ml)に懸濁させ、65°Cで15時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(600ml)を加えた。混合物を水(200ml  $\times$  2)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い、N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-[(2-エトキシエチル)スルファニル]フェニル]アミン(化合物196)(2.93g)を無色結晶として得た。

mp 119°C.

$J=7.1\text{Hz}$ ), 3.50 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 4.19 (2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 5.25 (1H, t-like), 5.38 (2H, br

s), 6.72 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.74 (1H, t, J=7.1 Hz), 7.24 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.46 (1H, dd, J=7.9, 1.3 Hz), 8.15 (1H, s).

IR (KBr) 1588, 1568, 1499, 1453  $\text{cm}^{-1}$ .

【0245】実施例197 (化合物197の製造)

(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-[(4-アミノフェニル)スルファニル]フェニル]ギ酸アミド(217mg)をTHF(5.0ml)に溶解させ、ピリジン(0.072ml)及びジフェニル酢酸クロリド(164mg)を室温に加えた。混合物

元素分析値  $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

Calcd.: C, 68.61; H, 5.41; N, 12.12.

Found: C, 68.86; H, 5.45; N, 12.50.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.44 (3H, s), 4.71 (2H, br), 5.09 (1H, s), 5.97 (2H, br), 6.90 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.04 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.16-7.38 (15H, m), 7.50 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.52 (1H, s), 8.08 (1H, s).

IR (KBr) 1667, 1591, 1532, 1495, 1472, 733  $\text{cm}^{-1}$ .

【0246】実施例198 (化合物198の製造)

(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-[(4-アミノフェニル)スルファニル]フェニル]ギ酸アミド(206mg)をTHF(10.0ml)に溶解させ、ピリジン(0.21ml)及び2-ナフトイルクロリド(258mg)を室温に加えた。混合

元素分析値  $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ として

Calcd.: C, 69.34; H, 4.85; N, 13.48.

Found: C, 69.14; H, 4.72; N, 13.43.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.28 (3H, s), 4.73 (2H, s), 6.76-7.30 (9H, m), 7.59-7.67 (3H, m), 7.88 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.03-8.13 (3H, m), 8.19 (1H, s), 8.58 (1H, s), 10.60 (1H, s).

【0247】実施例199 (化合物199の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-フェニルピリミジン臭化水素酸塩(602mg)をアセトン(25ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(603mg)及び2-[(4-アミノフェニル)スルファニル]アニリン(807mg)を加えた。混合物を65°Cで14時間攪拌し

元素分析値  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS}$ として

Calcd.: C, 69.54; H, 5.35; N, 13.52.

Found: C, 69.57; H, 5.74; N, 13.25.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.77 (3H, s), 4.19 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.8

を室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル(200ml)を加え、水(75ml)及び飽和食塩水(50ml)でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらにエタノールから再結晶を行い、N-[4-[[2-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル](ホルミル)アミノ]フェニル]スルファニル]フェニル]-2,2-ジフェニル酢酸アミド(化合物197)(57.7mg)を無色結晶として得た。

mp 185-186°C.

物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)を加え、酢酸エチル(300ml)を加えた。混合物を1N水酸化ナトリウム水溶液(75ml $\times$ 4)、飽和炭酸ナトリウム水溶液(75ml $\times$ 2)、水(100ml)及び飽和食塩水(50ml)でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらにエタノールから再結晶を行い、N-[4-[[2-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル](ホルミル)アミノ]フェニル]スルファニル]フェニル]-2-ナフトアミド(化合物198)(179.4mg)を無色結晶として得た。

mp 212-213°C (分解).

た。酢酸エチル(300ml)を加え、水(100ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶を行い、N-[(4-アミノ-2-フェニル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-[(4-メトキシフェニル)スルファニル]フェニル]アミン(化合物199)(610.0mg)を淡黄色結晶として得た。

mp 58-60°C.

5 (1H, t-like), 5.04 (2H, br s), 6.76-6.85 (4H, m), 7.04-7.

1.0 (2H, m), 7.32 (1H, td,  $J=7.8, 1.6$  Hz), 7.43-7.46 (3H, m), 7.52 (1H, dd,  $J=7.2, 1.4$  Hz), 8.24 (1H, s), 8.30-8.34 (2H, m).

IR (KBr) 1613, 1590, 1551, 1493, 1441, 1406, 1244  $\text{cm}^{-1}$ .

【0248】実施例200 (化合物200の製造)  
4-アミノ-5-ブロモメチル-2-イソプロピルピリミジン臭化水素酸塩 (604mg) をアセトン (40ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (671mg) 及び2-[(4-メトキシフェニル)スルファニル]アニリン

元素分析値  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$  として

Calcd.: C, 66.29; H, 6.36; N, 14.72.

Found: C, 66.10; H, 6.19; N, 14.72.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.28 (6H, d,  $J=7.0$  Hz), 2.88-3.02 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.13 (2H, d,  $J=4.8$  Hz), 4.80 (1H, t-like), 4.93 (2H, brs), 6.74-6.85 (4H, m), 7.04-7.11 (2H, m), 7.31 (1H, td,  $J=7.7, 1.4$  Hz), 7.50 (1H, dd,  $J=7.6, 1.6$  Hz), 8.11 (1H, s).

IR (KBr) 1590, 1557, 1493, 1456, 1244  $\text{cm}^{-1}$ .

【0249】実施例201 (化合物201の製造)  
無水酢酸 (2.6ml) にギ酸 (1.3ml) を加えた。室温で1時間攪拌した後、THF (5.0ml) を加え、N-[(4-アミノ-2-フェニル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-[(4-メトキシフェニル)スルファニル]フェニル]アミン (540mg) のTHF (10ml) 溶液を0℃で加えた。混合物を室温で13.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (2

元素分析値  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  として

Calcd.: C, 67.85; H, 5.01; N, 12.66.

Found: C, 67.87; H, 5.07; N, 12.73.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.77 (3H, s), 4.82 (2H, br), 6.08 (2H, br), 6.83-6.94 (4H, m), 7.06-7.28 (4H, m), 7.42-7.45 (3H, m), 7.74 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.29-8.33 (2H, m).

IR (KBr) 1663, 1591, 1493, 1470, 1408, 1248  $\text{cm}^{-1}$ .

【0250】実施例202 (化合物202の製造)  
無水酢酸 (1.36ml) にギ酸 (0.68ml) を加えた。室温で1時間攪拌した後、THF (2.0ml) を加え、N-[(4-アミノ-2-イソプロピル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-[(4-メトキシ

(898mg) を加えた。混合物を65℃で18時間攪拌した。酢酸エチル (200ml) を加え、水 (100ml) 及び飽和食塩水 (75ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンから再結晶を行い、N-[(4-アミノ-2-イソプロピル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-[(4-メトキシフェニル)スルファニル]フェニル]アミン (化合物200) (184.5mg) を無色結晶として得た。  
mp 94℃.

50ml) で希釈し、水 (100ml)、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (75ml)、水 (100ml) 及び飽和食塩水 (50ml) で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣にメタノール-THF-水 (1:1:1, 15.0ml) 及び水酸化ナトリウム (156mg) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (250ml) で希釈し、水 (100ml)、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (75ml)、水 (100ml) 及び飽和食塩水 (50ml) で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い、(4-アミノ-2-フェニル-5-ピリミジニル)メチル[2-[(4-メトキシフェニル)スルファニル]フェニル]ギ酸アミド (化合物201) (358.7mg) を無色結晶として得た。  
mp 141℃.

フェニル)スルファニル]フェニル]アミン (260mg) のTHF (5.0ml) 溶液を0℃で加えた。混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (200ml) で希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (75ml)、水 (100ml) 及び飽和食塩水 (75ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣にメタノール-THF-水 (1:1:1, 15.0ml) 及び水酸化ナトリウム (82mg) を加えた。混合物を室温で2.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (200ml) で希釈し、水 (75ml)、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (50ml)、水 (75ml) 及び飽和食塩水 (50ml) で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで

乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンから再結晶を行い、(4-アミノ-2-イソプロピル-5-ピリミジニル)メチル[2-[(4-メト

元素分析値  $C_{22}H_{24}N_4O_2S$  として

Calcd. : C, 67.68; H, 5.92; N, 13.71.

Found : C, 64.77; H, 6.13; N, 13.94.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.25 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.85-2.99 (1H, m), 3.83 (3H, s), 4.72 (2H, br), 5.99 (2H, br), 6.84-6.93 (4H, m), 7.06-7.19 (2H, m), 7.29 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.60 (1H, s), 8.13 (1H, s).

IR (KBr) 1663, 1591, 1495, 1472, 1250  $cm^{-1}$ .

【0251】実施例203 (化合物203の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩 (1.13 g)、2-([1, 1'-ビフェニル]-4-イルスルファニル)アニリン (2.22

元素分析値  $C_{24}H_{22}N_4S$  として

Calcd. : C, 72.33; H, 5.56; N, 14.06.

Found : C, 71.97; H, 5.31; N, 13.93.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.47 (3H, s), 4.14 (2H, d,  $J=4.6$  Hz), 4.81 (3H, brs), 6.78-6.91 (2H, m), 7.09-7.13 (2H, m), 7.34-7.61 (9H, m), 8.06 (1H, s).

IR (KBr) 1588, 1568, 1499, 1478, 1449, 760  $cm^{-1}$ .

【0252】実施例204 (化合物204の製造)

無水酢酸 (2.0 ml) にギ酸 (1.0 ml) を加えた。室温で1時間攪拌した後、THF (5.0 ml) を加え、5-[[2-([1, 1'-ビフェニル]-4-イルスルファニル)アニリノ]メチル]-2-メチル-4-ピリミジンアミン (425 mg) のTHF (20 ml) 溶液を0°Cで加えた。混合物を室温で13.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (200 ml) で希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (75 ml)、水 (1

元素分析値  $C_{25}H_{22}N_4OS$  として

Calcd. : C, 70.40; H, 5.20; N, 13.14.

Found : C, 70.68; H, 5.28; N, 13.22.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.44 (3H, s), 4.75 (2H, brs), 6.00 (2H, br), 6.97 (1H, dd,  $J=7.6, 1.8$  Hz), 7.17-7.50 (8H, m), 7.56-7.61 (5H, m), 8.11 (1H, s).

IR (KBr) 1663, 1593, 1478, 1435, 762, 733  $cm^{-1}$ .

【0253】実施例205 (化合物205の製造)

キシフェニル)スルファニル]フェニル]ギ酸アミド (化合物202) (180.0 mg) を無色結晶として得た。

mp 145°C.

g) 及び炭酸カリウム (1.38 g) をアセトン (30 ml) に懸濁させ、65°Cで16時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (300 ml) を加えた。混合物を水 (100 ml) 及び飽和食塩水 (75 ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチルから再結晶を行い、5-[[2-([1, 1'-ビフェニル]-4-イルスルファニル)アニリノ]メチル]-2-メチル-4-ピリミジンアミン (化合物203) (782 mg) を無色結晶として得た。

mp 196-197°C.

00 ml) 及び飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣にメタノール-THF-水 (1:1:1, 21.0 ml) 及び水酸化ナトリウム (128 mg) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (200 ml) で希釈し、水 (75 ml)、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (50 ml)、水 (75 ml) 及び飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチルから再結晶を行い、4-[[2-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル] (ホルミル)アミノ]フェニル]スルファニル]-1, 1'-ビフェニル (化合物204) (365 mg) を無色結晶として得た。

mp 164-165°C (分解).

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩 (0.96 g)、2-(2'-メトキシ[1, 1'-ビフェニル]-4-イルスルファニル)アニリン (1.83 g) 及び炭酸カリウム (1.17 g) をアセトン (25 ml) に懸濁させ、65°Cで17時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (300 ml) を加えた。混合物を水 (100 ml) 及び飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾

燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらにエタノールから再結晶を行い、5-[2-[(2'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルファニル]アニリ

元素分析値  $C_{25}H_{24}N_4OS \cdot 0.75H_2O$  として

Calcd. : C, 67.92; H, 5.81; N, 12.67.

Found : C, 68.08; H, 5.56; N, 12.78.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.46 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.10 (2H, d, J=4.4 Hz), 4.73 (1H, br), 4.80 (2H, br), 6.77 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.87 (1H, t, J=7.3 Hz), 6.99-7.12 (4H, m), 7.23-7.37 (5H, m), 7.63 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.05 (1H, s).

IR (KBr) 1595, 1561, 1505, 1478, 1454, 1427, 756 cm<sup>-1</sup>.

【0254】実施例206 (化合物206の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-フェニルピリミジ

元素分析値  $C_{23}H_{19}N_5O_2S \cdot 0.4H_2O$  として

Calcd. : C, 63.26; H, 4.57; N, 16.04.

Found : C, 63.62; H, 4.45; N, 15.65.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.23 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.94 (1H, t-like), 5.00 (2H, s), 6.80-6.95 (3H, m), 7.22-7.30 (1H, m), 7.35-7.49 (5H, m), 7.53-7.57 (1H, m), 8.24 (1H, s), 8.26-8.32 (3H, m).

IR (KBr) 1615, 1591, 1568, 1553, 1512, 1441, 1408, 1335, 1306, 733 cm<sup>-1</sup>.

【0255】実施例207 (化合物207の製造)

N-[4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-[(4-メトキシフェニル)スルファニル]フェニル]アミン (378mg) の THF

元素分析値  $C_{21}H_{22}N_4O_2S$  として

Calcd. : C, 63.94; H, 5.62; N, 14.20.

Found : C, 63.71; H, 5.77; N, 14.14.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.91 (3H, s), 2.47 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.40 (1H, d, J=15.0 Hz), 5.03 (1H, d, J=15.0 Hz), 6.20 (2H, br), 6.75-6.80 (2H, m), 6.95 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.03-7.19 (2H, m), 7.36 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.42 (1H, s). IR (KBr) 1645, 1593, 1495, 1470, 1250 cm<sup>-1</sup>.

【0256】実施例208 (化合物208の製造)

無水酢酸 (2.2ml) にギ酸 (1.1ml) を加え

ノ)メチル]-2-メチル-4-ピリミジンアミン (化合物205) (667mg) を無色結晶として得た。  
mp 197-198°C (分解).

ン臭化水素酸塩 (581mg) を THF (20ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (582mg) 及び 2-[(2-ニトロフェニル)スルファニル]アニリン (829mg) を加えた。混合物を 75°C で 72 時間攪拌した。酢酸エチル (200ml) を加え、水 (75ml) 及び飽和食塩水 (50ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[4-アミノ-2-フェニル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-[(2-ニトロフェニル)スルファニル]フェニル]アミン (化合物206) (510mg) を黄色アモルファスとして得た。

(15ml) 溶液に炭酸カリウム (489mg) 及びアセチルブロミド (0.20ml) を加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (200ml) で希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (50ml)、水 (100ml) 及び飽和食塩水 (50ml) で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジソプロピルエーテルから再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-[(4-メトキシフェニル)スルファニル]フェニル]酢酸アミド (化合物207) (248mg) を無色結晶として得た。  
mp 136-137°C.

た。室温で 1 時間攪拌した後、THF (5.0ml) を加え、5-[2-[(2'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルファニル]アニリノ)メチル]-2-メチル-4-ピリミジンアミン (480mg) の THF (35ml) 溶液を 0°C で加えた。混合物を室温で 14 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (200ml) で希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (50ml)、水 (75ml) 及び飽和食塩水 (50ml) で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチルカ

ら再結晶を行い、4-[[2-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル](ホルミル)アミノ]フェニル]スルファニル]-2'-メトキシ-1,

元素分析値  $C_{26}H_{24}N_4O_2S \cdot 0.1H_2O$  として

Calcd.: C, 68.13; H, 5.32; N, 12.22.

Found: C, 67.96; H, 5.35; N, 12.10.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.45 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.73 (2H, br), 6.00 (2H, br), 6.91-7.08 (3H, m), 7.17-7.39 (7H, m), 7.54 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.56 (1H, s), 8.13 (1H, s).

IR (KBr) 1665, 1591, 1480, 1437, 1254, 756, 733  $cm^{-1}$ .

【0257】実施例209 (化合物209の製造) 4-アミノ-5-ブロモメチル-2-イソプロピルピリミジン臭化水素酸塩 (

936mg) を THF (30ml) に懸濁させ、炭酸カ

元素分析値  $C_{20}H_{21}N_5O_2S$  として

Calcd.: C, 60.74; H, 5.35; N, 17.71.

Found: C, 60.64; H, 5.40; N, 17.51.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.26 (6H, d,  $J=7.0$  Hz), 2.87-3.00 (1H, m), 4.15 (2H, d,  $J=5.2$  Hz), 4.85 (2H+1H, brs), 6.78-6.95 (3H, m), 7.22-7.56 (4H, m), 8.10 (1H, s), 8.30 (1H, dd,  $J=8.1, 1.5$  Hz).

IR (KBr) 1591, 1561, 1514, 1451, 1335, 1306, 735  $cm^{-1}$ .

【0258】実施例210 (化合物210の製造)

無水酢酸 (1.6ml) にギ酸 (0.80ml) を加えた。室温で1時間攪拌した後、THF (5.0ml) を加え、N-[(4-アミノ-2-イソプロピル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-[(2-ニトロフェニル)スルファニル]フェニル]アミン (317mg) の THF (10ml) 溶液を0℃で加えた。混合物を室温で22時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (15

元素分析値  $C_{21}H_{21}N_5O_3S$  として

Calcd.: C, 59.56; H, 5.00; N, 16.54.

Found: C, 59.51; H, 5.04; N, 16.53.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.21 (6H, d,  $J=7.0$  Hz), 2.76-2.90 (1H, m), 4.71 (2H, s), 5.83 (2H, br), 6.65 (1H, dd,  $J=7.6, 1.4$  Hz), 7.15-7.19 (1H, m), 7.22-7.38 (2H, m), 7.47-7.55 (3H, m), 7.61-7.65 (1H, m), 8.02 (1H, s), 8.21 (1H, dd,  $J=7.6, 2.0$  Hz).

IR (KBr) 1667, 1591, 1518, 147

1'-ビフェニル (化合物208) (222mg) を無色結晶として得た。

mp 167-170℃.

リウム (1.04g) 及び2-[(2-ニトロフェニル)スルファニル]アニリン (1.48g) を加えた。混合物を75℃で72時間攪拌した。酢酸エチル (300ml) を加え、水 (100ml) 及び飽和食塩水 (50ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチルで再結晶を行い、N-[(4-アミノ-2-イソプロピル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-[(2-ニトロフェニル)スルファニル]フェニル]アミン (化合物209) (420mg) を黄色結晶として得た。

mp 156-157℃.

0ml) で希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (50ml)、水 (75ml) 及び飽和食塩水 (50ml) で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣にメタノール-THF-水 (1:1:1, 15.0ml) 及び水酸化ナトリウム (96mg) を加えた。混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (150ml) で希釈し、水 (50ml)、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (50ml)、水 (50ml) 及び飽和食塩水 (50ml) で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチルから再結晶を行い、(4-アミノ-2-イソプロピル-5-ピリミジニル)メチル[2-[(2-ニトロフェニル)スルファニル]フェニル]ギ酸アミド (化合物210) (305mg) を黄色結晶として得た。

mp 128-129℃.

2, 1337, 735  $cm^{-1}$ .

【0259】実施例211 (化合物211の製造)

無水酢酸 (2.0ml) にギ酸 (1.0ml) を加えた。室温で1時間攪拌した後、THF (5.0ml) を加え、N-[(4-アミノ-2-フェニル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-[(2-ニトロフェニル)スルファニル]フェニル]アミン (412mg) の THF (15ml) 溶液を0℃で加えた。混合物を室温で14時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (200

ml)で希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液(50ml)、水(75ml)及び飽和食塩水(50ml)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣にメタノール-THF-水(1:1:1、21.0ml)及び水酸化ナトリウム(115mg)を加えた。混合物を室温で3.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(200ml)で希釈し、水(50ml)、飽和炭酸ナトリウム水溶液(50ml)、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)

元素分析値  $C_{24}H_{19}N_5O_3S$  として

Calcd.: C, 63.01; H, 4.19; N, 15.31.

Found: C, 62.93; H, 4.11; N, 15.48.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.82 (2H, s), 5.85 (2H, br), 6.42 (1H, dd,  $J=8.3, 1.3$  Hz), 6.90 (1H, td,  $J=7.8, 1.3$  Hz), 7.10 (1H, td,  $J=7.7, 1.5$  Hz), 7.31-7.67 (7H, m), 7.69 (1H, s), 8.08-8.13 (1H, m), 8.13 (1H, s), 8.16-8.23 (2H, m).

IR (KBr) 1663, 1591, 1518, 1410, 1337, 733  $cm^{-1}$ .

【0260】実施例212(化合物212の製造)

N-[4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル]メチル-N-[2-[(2-ニトロフェニル)スルファニル]フェニル]アミン(403mg)のTHF(2

元素分析値  $C_{20}H_{19}N_5O_3S \cdot 0.1H_2O$  として

Calcd.: C, 58.41; H, 4.71; N, 17.03.

Found: C, 58.11; H, 4.71; N, 16.71.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.85 (3H, s), 2.33 (3H, s), 4.44 (1H, d,  $J=15.0$  Hz), 4.91 (1H, d,  $J=15.0$  Hz), 6.07 (2H, br), 6.89 (1H, dd,  $J=7.6, 1.4$  Hz), 7.05-7.10 (1H, m), 7.32-7.53 (6H, m), 8.19 (1H, dd,  $J=7.6, 2.0$  Hz).

IR (KBr) 1645, 1593, 1566, 1518, 1474, 1431, 1400, 1337, 735  $cm^{-1}$ .

【0261】実施例213(化合物213の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩(1.38g)、2-(4'-エトキシ

元素分析値  $C_{26}H_{26}N_4OS$  として

Calcd.: C, 70.56; H, 5.92; N, 12.66.

Found: C, 70.26; H, 5.85; N, 12.49.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.44 (3H, t,  $J=6.9$  Hz), 2.47 (3H, s), 4.08 (2H, q,  $J=7.0$  Hz), 4.13 (2H, d,  $J=5.2$  Hz), 4.82 (2H, br + 1H, t-like), 6.79 (1H, d,  $J=8.4$  Hz),

で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチルから再結晶を行い、(4-アミノ-2-フェニル-5-ピリミジニル)メチル[2-[(2-ニトロフェニル)スルファニル]フェニル]ギ酸アミド(化合物211)(287mg)を黄色結晶として得た。

mp 160-161°C.

0ml)溶液に炭酸カリウム(1.50g)及びアセチルブロミド(0.60ml)を加えた。混合物を室温で42.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(200ml)で希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液(50ml)、水(75ml)及び飽和食塩水(50ml)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル[2-[(2-ニトロフェニル)スルファニル]フェニル]酢酸アミド(化合物212)(159mg)を淡黄色結晶として得た。

mp 162-169°C(分解).

[1,1'-ビフェニル]-4-イルスルファニル)アニリン(1.57g)及び炭酸カリウム(1.69g)をTHF(50ml)に懸濁させ、70°Cで14.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、水(100ml)を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチルから再結晶を行い、5-[[2-[(4'-エトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルファニル]アニリノ]メチル]-2-メチル-4-ピリミジンアミン(化合物213)(379mg)を無色結晶として得た。

mp 164-165°C.

6.86 (1H, td,  $J=7.5, 1.4$  Hz), 6.93-6.99 (2H, m), 7.07-7.11 (2H, m), 7.34-7.47 (5H, m), 7.59 (1H, dd,  $J=7.7, 1.5$  Hz), 8.06 (1H, s).

IR (KBr) 1607, 1588, 1568, 1487, 1476, 1451, 1246  $\text{cm}^{-1}$ .

【0262】実施例214 (化合物214の製造)

N-[(4-アミノ-2-クロロ-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-[(2-ニトロフェニル)スルファニル]フェニル]アミン(56mg)をメタノール(10ml)に懸濁させ、2規定ジメチルアミンメタノール(0.75ml)を加えた。混合物を室温で3.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(50ml)を加えた。混合物を水(15ml $\times$ 2)及び飽和食塩水(10ml)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-エーテル-ジソプロピルエーテルから再結晶を行い、N, N, 2-トリメチル-5-[[2-[(2-ニトロフェニル)スルファニル]アニリノ]メチル]-4-ピリミジンアミン(化合物214)(16mg)を黄色結晶として得た。

mp 83-86°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.48 (3H, s), 2.97 (6H, s), 4.19 (2H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 5.08 (1H, br), 6.67 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 6.78-6.86 (2H, m), 7.34-7.52 (4H, m), 7.95 (1H, s), 8.27 (1H, dd,  $J=8$ ).

元素分析値  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$  として

Calcd.: C, 68.26; H, 5.62; N, 11.79.

Found: C, 68.07; H, 5.40; N, 11.79.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2.44 (3H, s), 4.09 (2H, q,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 4.74 (2H, br), 5.98 (2H, br), 6.92-7.00 (3H, m), 7.13-7.33 (5H, m), 7.49-7.56 (5H, m), 8.11 (1H, s). IR (KBr) 1661, 1474, 1250  $\text{cm}^{-1}$ .

【0264】実施例216 (化合物216の製造)

N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-[2-[(4-メトキシフェニル)スルファニル]フェニル]アミン(452mg)のTHF(15ml)溶液に炭酸カリウム(585mg)及びク

元素分析値  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$  として

Calcd.: C, 61.05; H, 5.35; N, 12.38.

Found: C, 61.08; H, 5.27; N, 12.57.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.47 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.05 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.52 (1H, d,  $J=14.6\text{ Hz}$ ), 5.15 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 5.97 (2H, br), 6.81 (1H, dd,  $J=7.6, 1$ ).

0, 1.4 Hz).

IR (KBr) 1590, 1568, 1541, 1516, 1451, 1420, 1397, 1337, 1306, 735  $\text{cm}^{-1}$ .

【0263】実施例215 (化合物215の製造)

無水酢酸(1.6ml)にギ酸(0.8ml)を加えた。室温で2時間攪拌した後、THF(5.0ml)を加え、5-[[2-[(4'-エトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルファニル]アニリノ]メチル]-2-メチル-4-ピリミジンアミン(352mg)のTHF(15ml)溶液を0°Cで加えた。混合物を室温で13時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(200ml)で希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液(50ml)、水(50ml)及び飽和食塩水(25ml)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣にメタノール-THF-水(1:1:1, 15.0ml)及び水酸化ナトリウム(95mg)を加えた。混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を濾過し、4-[[2-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル](ホルミル)アミノ]フェニル]スルファニル]-4'-エトキシ-1,1'-ビフェニル(化合物215)(182mg)を無色結晶として得た。

mp 200-201°C.

ログリオキシ酸エチル(0.36ml)を加えた。混合物を室温で45分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(200ml)で希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液(50ml)、水(50ml)及び飽和食塩水(25ml)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジソプロピルエーテルから再結晶を行い、[[4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-2-[(4-メトキシフェニル)スルファニル]アニリノ](オキシ)酢酸エチル(化合物216)(510mg)を無色結晶として得た。

mp 140-141°C.

3 Hz), 6.85 (1H, dd,  $J=7.6, 1.1\text{ Hz}$ ), 6.92-6.96 (2H, m), 7.02 (1H, td,  $J=7.5, 1.6\text{ Hz}$ ), 7.16 (1H, td,  $J=7.5, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.36-7.40 (2H, m), 7.49 (1H, s). IR (KBr) 1744, 1661, 1591, 149



5, 1472, 1250, 1202  $\text{cm}^{-1}$ .

【0265】実施例217 (化合物217の製造)

N-[ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル] -N-[2- [ (2-メトキシフェニル) スルファニル] フェニル] アミン (393mg) のTHF (15ml) 溶液に炭酸カリウム (616mg) 及びアセチルブロミド (0.24ml) を加えた。混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (200ml) で希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (50ml)

1)、水 (50ml) 及び飽和食塩水 (25ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル [2- [ (2-メトキシフェニル) スルファニル] フェニル] 酢酸アミド (化合物217) (370mg) を無色結晶として得た。  
mp 158-162°C.

元素分析値  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  として

Calcd.: C, 63.94; H, 5.62; N, 14.20.

Found: C, 63.73; H, 5.62; N, 13.95.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.92 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.33 (1H, d,  $J=15.0\text{Hz}$ ), 5.21 (1H, d,  $J=14.6\text{Hz}$ ), 6.20 (2H, br), 6.71 (1H, dd,  $J=7.5, 1.5\text{Hz}$ ), 6.88 (1H, dd,  $J=8.0, 1.6\text{Hz}$ ), 6.94-7.11 (3H, m), 7.16 (1H, td,  $J=7.3, 1.7\text{Hz}$ ), 7.37-7.46 (2H, m), 7.42 (1H, s).

IR (KBr) 1645, 1586, 1472, 1433, 1402, 1277  $\text{cm}^{-1}$ .

【0266】実施例218 (化合物218の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-イソプロピルピリミジン臭化水素酸塩 (952mg) をTHF (30ml)

1) に懸濁させ、炭酸カリウム (1.06g) 及び2- [ (2-メトキシフェニル) スルファニル] アニリン (1.42g) を加えた。混合物を75°Cで12.5時間攪拌した。酢酸エチル (300ml) を加え、水 (100ml) 及び飽和食塩水 (50ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、N-[ (4-アミノ-2-イソプロピル-5-ピリミジニル) メチル] -N-[2- [ (2-メトキシフェニル) スルファニル] フェニル] アミン (化合物218) (648mg) を無色結晶として得た。  
mp 147-148°C.

元素分析値  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  として

Calcd.: C, 66.29; H, 6.36; N, 14.72.

Found: C, 66.24; H, 6.32; N, 14.80.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.27 (6H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.93 (1H, septet,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 3.84 (3H, s), 4.12 (2H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 4.85 (2H, br s), 4.93 (1H, t-like), 6.67 (1H, dd,  $J=7.6, 1.8\text{Hz}$ ), 6.75-6.87 (4H, m), 7.13 (1H, td,  $J=7.2, 1.6\text{Hz}$ ), 7.37 (1H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.57 (1H, dd,  $J=8.4, 1.0\text{Hz}$ ), 8.10 (1H, s).

IR (KBr) 1588, 1559, 1501, 1476, 1449, 1240, 748  $\text{cm}^{-1}$ .

【0267】実施例219 (化合物219の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン

臭化水素酸塩 (1.98g) をTHF (70ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (2.42g) 及び5-クロロ-2- [ (4-メトキシフェニル) スルファニル] アニリン (3.71g) を加えた。混合物を70°Cで13.5時間攪拌した。酢酸エチル (350ml) を加え、水 (100ml  $\times$  2) 及び飽和食塩水 (75ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチルで再結晶を行い、5- [ [5-クロロ-2- [ (4-メトキシフェニル) スルファニル] アニリン] メチル] -2-メチル-4-ピリミジンアミン (化合物219) (1.05g) を無色結晶として得た。  
mp 119-120°C.

元素分析値  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$  として

Calcd.: C, 58.98; H, 4.95; N, 14.48.

Found: C, 58.60; H, 5.03; N, 14.22.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.50 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.09 (2H, d,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 4.80 (3H, br), 6.71-6.82 (4H, m), 7.02-7.07 (2H,

m), 7.43 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, s).

IR (KBr) 1582, 1563, 1493, 1460, 1246  $\text{cm}^{-1}$ .

【0268】実施例220（化合物220の製造）  
 （4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル）メチル  
 [2-[(2-メトキシフェニル)スルフィニル]フェ  
 ニル]ギ酸アミド（126mg）をTHF（50ml）  
 に溶解させ、1規定水酸化ナトリウム水溶液（50ml）  
 を加えた。混合物を60℃で1時間撹拌した。  
 水（50ml）を加え、ジクロロメタン（50ml）で  
 抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

元素分析値  $C_{19}H_{20}N_4O_2S \cdot 0.75H_2O \cdot 0.5EtOH$  として

Calcd.: C, 59.31; H, 6.10; N, 13.83.

Found: C, 59.28; H, 6.22; N, 13.55.

$^1H-NMR$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.50 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.12 (2H, d, J=4.6Hz), 4.89 (2H, brs), 6.34 (1H, t-like), 6.69 (1H, d, J=8.8Hz), 6.82 (1H, t, J=7.2Hz), 6.87 (1H, d, J=8.0Hz), 7.15 (1H, t, J=7.1Hz), 7.26-7.31 (1H, m), 7.43 (1H, t, J=7.1Hz), 7.58 (1H, d, J=7.8Hz), 7.84 (1H, dd, J=7.4, 1.6Hz), 8.07 (1H, s).

IR (KBr) 1593, 1566, 1478, 1458, 1435, 1020, 752, 733 cm<sup>-1</sup>.

【0269】実施例221（化合物221の製造）

元素分析値  $C_{22}H_{24}N_4S$  として

Calcd.: C, 70.18; H, 6.42; N, 14.88.

Found: C, 70.37; H, 6.47; N, 15.04.

$^1H-NMR$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.70-1.77 (4H, m), 2.47 (3H, s), 3.51-3.57 (4H, m), 4.14 (2H, d, J=4.8Hz), 4.92 (1H, t, J=4.4Hz), 6.71 (1H, d, J=8.8Hz), 6.77 (1H, t, J=7.6, 1.6Hz), 6.97-7.02 (2H, m), 7.05-7.23 (3H, m), 7.36 (1H, td, J=7.6, 1.8Hz), 7.52 (1H, dd, J=7.6, 1.6Hz), 7.88 (1H, s).

IR (KBr) 1586, 1537, 1499, 1478, 1439, 743 cm<sup>-1</sup>.

【0270】実施例222（化合物222の製造）

5-ブロモメチル-2-メチル-4-(1-ピロリジニル)ピリミジン臭化水素酸塩（0.70g）をTHF（20ml）に懸濁させ、炭酸カリウム（1.44g）及び2-[(4-メトキシフェニル)スルファニル]ア

ニリン（0.96g）を加えた。混合物を70℃で13時間撹拌した。酢酸エチル（250ml）を加え、水（75ml×2）及び飽和食塩水（50ml）で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチルで再結晶を行い、N-[[2-メチル-4-(1-ピロリジニル)-5-ピリミジニル]メチル]-2-[(4-メトキシフェニル)スルファニル]アニリン（化合物222）（646mg）を無色結晶として得た。

mp 205-206℃（分解）。

5-ブロモメチル-2-メチル-4-(1-ピロリジニル)ピリミジン臭化水素酸塩（1.30g）をTHF（40ml）に懸濁させ、炭酸カリウム（2.67g）及び2-(フェニルスルファニル)アニリン（2.33g）を加えた。混合物を70℃で14時間撹拌した。酢酸エチル（350ml）を加え、水（75ml×2）及び飽和食塩水（50ml）で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチルで再結晶を行い、N-[[2-メチル-4-(1-ピロリジニル)-5-ピリミジニル]メチル]-2-(フェニルスルファニル)アニリン（化合物221）（859mg）を無色結晶として得た。  
 mp 124℃.

ニリン（0.96g）を加えた。混合物を70℃で13時間撹拌した。酢酸エチル（250ml）を加え、水（75ml×2）及び飽和食塩水（50ml）で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチルで再結晶を行い、N-[[2-メチル-4-(1-ピロリジニル)-5-ピリミジニル]メチル]-2-[(4-メトキシフェニル)スルファニル]アニリン（634mg）をオイルとして得た。得られたオイル（623mg）の酢酸エチル溶液（15ml）に4規定塩酸-酢酸エチル（0.38ml）を加え、室温で13時間撹拌した。反応混合物を濾過し、N-[[2-メチル-4-(1-ピロリジニル)-5-ピリミジニル]メチル]-2-[(4-メトキシフェニル)スルファニル]アニリン塩酸塩（化合物222）（646mg）を無色結晶として得た。  
 mp 200℃（分解）。

元素分析値  $C_{23}H_{26}N_4OS \cdot HCl$  として

Calcd.: C, 62.36; H, 6.14; N, 12.65.

Found: C, 62.04; H, 6.10; N, 12.59.

$^1H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.81 (4H, br), 2.51 (3H, s), 3.72 (3H, s +

4H, br), 4.45 (2H, d, J=5.2Hz), 5.81 (1H, t-like), 6.67-6.

7.4 (2H, m), 6.88-6.94 (2H, m), 7.08-7.14 (2H, m), 7.26 (1H, td,  $J=7.7, 1.8$  Hz), 7.39 (1H, dd,  $J=7.8, 1.6$  Hz), 7.85 (1H, s).

【0271】実施例223 (化合物223の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩 (520mg) を THF (20ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (1.02g) 及び 2-[(4-フルオロフェニル)スルファニル]アニリン (1.01g) を加えた。混合物を 70°C で 12 時間撹拌した。酢

元素分析値  $C_{18}H_{17}FN_4S \cdot 0.1H_2O$  として

Calcd.: C, 63.17; H, 5.07; N, 16.37.

Found: C, 63.00; H, 5.03; N, 16.14.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.50 (3H, s), 4.13 (2H, d,  $J=5.2$  Hz), 4.80 (1H, t-like), 4.88 (2H, br s), 6.76-7.08 (6H, m), 7.36 (1H, td,  $J=7.5, 1.6$  Hz), 7.54 (1H, dd,  $J=7.6, 1.4$  Hz), 8.06 (1H, s).

IR (KBr) 1590, 1568, 1489, 1453  $cm^{-1}$ .

【0272】実施例224 (化合物224の製造)

2-[(4-クロロフェニル)スルファニル]アニリン (305mg) を HMPA (4.0ml) に溶解させ、水素化ナトリウム (60%: 169mg) 及びヨウ化銅 (I) (335mg) を加えた。混合物を室温で 2 時間

元素分析値  $C_{22}H_{23}ClN_4S$  として

Calcd.: C, 64.30; H, 5.64; N, 13.63.

Found: C, 63.91; H, 5.68; N, 13.51.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.71-1.78 (4H, m), 2.48 (3H, s), 3.49-3.56 (4H, m), 4.14 (2H, d,  $J=4.8$  Hz), 4.87 (1H, t-like), 6.71 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 6.78 (1H, td,  $J=7.4, 1.0$  Hz), 6.89-6.95 (2H, m), 7.10-7.16 (2H, m), 7.37 (1H, td,  $J=7.7, 1.4$  Hz), 7.50 (1H, dd,  $J=7.8, 1.4$  Hz), 7.93 (1H, s).

IR (KBr) 1586, 1539, 1501, 1474, 1447  $cm^{-1}$ .

【0273】実施例225 (化合物225の製造)

N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジルアミン (1.3g) のピリジン (30ml) 溶液に、4-ジメチルアミノピリジン

元素分析値  $C_{21}H_{22}N_4O_2$  として

Calcd.: C, 69.59; H, 6.12; N, 15.46.

Found: C, 69.72; H, 6.19; N, 15.49.

酸エチル (300ml) を加え、水 (100ml  $\times$  2) 及び飽和食塩水 (75ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、5-[[2-[(4-フルオロフェニル)スルファニル]アニリノ]メチル]-2-メチル-4-ピリミジンアミン (化合物223) (243mg) を無色結晶として得た。

mp 157-158°C.

撹拌した。その混合物を 2-ヨード-N-[[2-メチル-4-(1-ピロリジニル)-5-ピリミジニル]メチル]アニリン (694mg) へ加えた。混合物を 80°C で 15 時間撹拌した。水 (100ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、N-[[2-[(4-クロロフェニル)スルファニル]フェニル]-N-[[2-メチル-4-(1-ピロリジニル)-5-ピリミジニル]メチル]アミン (化合物224) (47mg) を無色結晶として得た。

mp 128-130°C.

(0.76g) を加えた。0°C に冷却し、4-メトキシ安息香酸塩化物 (0.97g) のピリジン溶液 (5ml) を 15 分かけて滴下した。0°C で 90 分撹拌し、水を 300ml 加えて析出した結晶をろ取した。この結晶を水、イソプロピルエーテルで洗って N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-4-メトキシベンズアミド (化合物225)

(1.3g) を無色結晶として得た。一方、ろ液は酢酸エチルで抽出し、有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮乾固し、析出した結晶を酢酸エチルから再結晶して更に N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-4-メトキシベンズアミド (化合物225)

(0.38g) を無色結晶として得た。

mp. 155-156°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.49 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.49 (2H, s), 4.53 (2H, s), 6.36 (2H, brs), 6.87 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.22–7.27 (2H, m), 7.35–7.47 (5H, m), 7.70 (1H, s).

【0274】実施例226 (化合物226の製造)  
N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-4-(クロロメチル)ベンズアミド (571mg) とフタルイミドカリウムのN, N

元素分析値  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$  として

Calcd. C, 68.97; H, 5.29; N, 13.87.

Found C, 68.62; H, 5.31; N, 13.84.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.48 (3H, s), 4.39 (2H, s), 4.50 (2H, s), 4.83 (2H, s), 6.17 (2H, brs), 7.18 (2H, d,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 7.32–7.43 (7H, m), 7.702 (1H, s), 7.704 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.79–7.86 (2H, m).

【0275】実施例227 (化合物227の製造)  
水素化ナトリウム (油性、60%、37mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (4ml) にけん濁させ、3, 5-ジメチルピラゾール (78mg) を加えて室温で1時間攪拌した。N-[(4-アミノ-2-メチル-5-

元素分析値  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O} \cdot 0.35\text{H}_2\text{O}$  として

Calcd. C, 69.89; H, 6.47; N, 18.81.

Found C, 70.13; H, 6.57; N, 18.55.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.12 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.49 (3H, s), 4.40 (2H, s), 4.51 (2H, s), 5.20 (2H, s), 5.84 (1H, s), 6.21 (2H, brs), 7.04 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.19 (2H, dd,  $J=1.8, 7.6\text{ Hz}$ ), 7.33–7.42 (5H, m), 7.71 (1H, s).

【0276】実施例228 (化合物228の製造)  
水素化ナトリウム (油性、60%、37mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (4ml) にけん濁させ、3,

元素分析値  $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  として

Calcd. C, 69.64; H, 7.57; N, 15.78.

Found C, 67.80; H, 7.29; N, 15.60.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.12 (6H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1.24 (6H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2.49 (3H, s), 2.67–2.80 (1H, m), 2.87–2.97 (1H, m), 4.40

-ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液を室温で90分、60℃で4時間、100℃で90分攪拌した。水を加えて析出した結晶をろ取し、酢酸エチル-エタノールから再結晶してN-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-4-[(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]ベンズアミド (化合物226) (274mg) を得た。

mp. 253–254℃

ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-4-(クロロメチル)ベンズアミド (305mg) を加え、室温で2時間攪拌した。水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さを酢酸エチル-エーテルから再結晶してN-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-4-[(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンズアミド (化合物227) (148mg) を無色結晶として得た。

mp. 169–171℃

5-ジイソプロピルピラゾール (122mg) を加えて室温で45分間攪拌した。N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-4-(クロロメチル)ベンズアミド (305mg) を加え、室温で12時間攪拌した。水を加えて析出した結晶をろ取し、酢酸エチルから再結晶してN-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-4-[(3, 5-ジイソプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンズアミド (化合物228) (108mg) を無色結晶として得た。

mp. 194–195℃

(2H, s), 4.51 (2H, s), 5.26 (2H, s), 5.90 (1H, s), 6.23 (2H, brs), 6.99 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.19 (2H, d,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 7.34–7.4

1 (5H, m), 7.72 (1H, s).

【0277】実施例229 (化合物229の製造)

水素化ナトリウム (油性、60%、36mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (4ml) にけん濁させ、1-フェニル-3-ピラゾリドン (130mg) を加えて室温で30分間攪拌した。N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-4-(クロロメチル)ベンズアミド (305mg) を加え、室温で12時間攪拌した。水と酢酸エチルを加えて分液

元素分析値  $C_{30}H_{30}N_6O_2 \cdot 0.5H_2O$  として

Calcd. C, 69.88; H, 6.06; N, 16.30.

Found C, 69.77; H, 5.99; N, 16.30.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.49 (3H, s), 2.52 (2H, t, J=7.6Hz), 3.70 (2H, t, J=7.6Hz), 4.41 (1H, s), 4.52 (2H, s), 4.55 (2H, s), 6.23 (2H, brs), 6.94 (2H, d, J=7.2Hz), 7.08 (1H, t, J=7.2Hz), 7.19-7.49 (11H, m), 7.73 (1H, s).

【0278】実施例230 (化合物230の製造)

水素化ナトリウム (油性、60%、38mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (4ml) にけん濁させ、4, 5-ジフェニルイミダゾール (176mg) を加えて室

元素分析値  $C_{36}H_{32}N_6O \cdot 0.75H_2O$  として

Calcd. C, 74.78; H, 5.84; N, 14.53.

Found C, 74.53; H, 5.67; N, 14.46.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.49 (3H, s), 4.36 (2H, s), 4.51 (2H, s), 4.99 (2H, s), 6.14 (2H, brs), 6.94 (2H, d, J=8.4Hz), 7.11-7.49 (17H, m), 7.64 (1H, s), 7.73 (1H, s).

【0279】実施例231 (化合物231の製造)

N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-4-メトキシベンズアミド

元素分析値  $C_{20}H_{20}N_4O_2 \cdot HBr \cdot 0.46H_2O$  として

Calcd. C, 54.89; H, 5.05; N, 12.80.

Found C, 55.26; H, 4.87; N, 12.40.

$^1H$ -NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.30 (3H, s), 4.31 (2H, s), 4.53 (2H, s), 6.67 (2H, d, J=8.4Hz), 6.82 (2H, brs), 7.19-7.40 (7H, m), 7.73 (1H, brs).

【0280】実施例232 (化合物232の製造)

N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジリアミン (367mg) のピリジ

ン、有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮し、析出した結晶を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶してN-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-4-[(5-オキソ-2-フェニル1-ピラゾリジニル)メチル]ベンズアミド (化合物229) (194mg) を無色結晶として得た。

mp. 186-187°C

温で1時間攪拌した。N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-4-(クロロメチル)ベンズアミド (305mg) を加え、室温で150分攪拌した。水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮し、析出した結晶を酢酸エチルから再結晶してN-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-4-[(4, 5-ジフェニル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]ベンズアミド (化合物230) (101mg) を無色結晶として得た。

mp. 186-187°C

(200mg) をジクロロメタン (5ml) に溶解し、0°Cで臭化ホウ素 (ジクロロメタン溶液, 1M, 3ml) を加えた。0°Cで3時間、室温で2時間攪拌した。水を加えて析出した結晶をろ取し、エタノール-酢酸エチルから再結晶してN-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-4-ヒドロキシベンズアミド臭化水素酸塩 (化合物231) (144mg) を無色結晶として得た。

mp. 252-254°C (分解)

ン (10ml) 溶液に、4-ジメチルアミノピリジン (221mg) を加えた。0°Cに冷却し、6-ブロモヘキサノイルクロリド (0.25ml) を滴下した。0°Cで30分攪拌し、水を300ml加えて析出した結晶をろ取した。この結晶を水で洗ってN-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-6-ブロモヘキサノアミド (化合物232) (534mg) を無色結晶として得た。

mp. 127°C

元素分析値  $C_{19}H_{25}BrN_4O \cdot 0.2H_2O$ として

Calcd. C, 55.80; H, 6.26; N, 13.70.

Found C, 55.98; H, 6.53; N, 13.72.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.38-1.52 (2H, m), 1.63-1.74 (2H, m), 1.78-1.93 (2H, m), 2.43 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.48 (3H, s), 3.39 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.39 (2H, s), 4.44 (2H, s), 6.16 (2H, brs), 7.15-7.19 (2H, m), 7.34-7.41 (3H, m), 7.80 (1H, s).

## 【0281】実施例233 (化合物233の製造)

水素化ナトリウム (油性, 60%, 36mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (4ml) にけん濁させ、3, 5-ジフェニルピラゾール (176mg) を加えて室温で40分攪拌した。N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-6-プロモヘキサンアミド (324mg) を加え、室温で12時間、60°Cで5時間攪拌した。室温まで冷却してヨウ化ナトリウム (12mg) を加え、更に60°Cで150分攪拌した。水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。濃縮し、析出した結晶をイソプロピルエーテルから再結晶してN-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-6-(3, 5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ヘキサンアミド (化合物233) (321mg) を無色結晶として得た。

mp. 100-103°C

元素分析値  $C_{23}H_{26}N_4O_2 \cdot 0.5H_2O$ として

Calcd. C, 69.15; H, 6.81; N, 14.02.

Found C, 69.11; H, 6.95; N, 14.12.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.48 (3H, s), 2.71 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.98 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.75 (3H, s), 4.34 (2H, s), 4.36 (2H, s), 6.20 (2H, brs), 6.69-6.76 (3H, m), 7.05-7.09 (2H, m), 7.12 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.31-7.41 (3H, m), 7.77 (1H, s).

## 【0283】実施例235 (化合物235の製造)

N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジルアミン (457mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液に、3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸 (360mg)、1-

元素分析値  $C_{23}H_{26}N_4O_2 \cdot 0.1H_2O$ として

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.24-1.32 (2H, m), 1.53-1.91 (4H, m), 2.33 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.47 (3H, s), 4.14 (2H, t, J=7.0 Hz), 4.33 (2H, s), 4.36 (2H, s), 6.11 (2H, brs), 6.55 (1H, s), 7.09-7.13 (2H, m), 7.28-7.49 (11H, m), 7.76-7.84 (3H, m).

## 【0282】実施例234 (化合物234の製造)

N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジルアミン (114mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液に、3-(3-メトキシフェニル)プロピオン酸 (90mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 (115mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (144mg) を順次加え、室温で12時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。濃縮して析出した結晶をイソプロピルエーテルから再結晶してN-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-3-(3-メトキシフェニル)プロパンアミド (化合物234) (131mg) を無色結晶として得た。

mp. 101-102°C

ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 (460mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (575mg) を順次加え、室温で12時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮して析出した結晶を酢酸エチルから再結晶してN-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-3-(4-メトキシフェニル)プロパンアミド (化合物235) (420mg) を無色結晶として得た。

mp. 134-135°C

Calcd. C, 70.42; H, 6.73; N, 14.28.  
Found C, 70.38; H, 6.69; N, 14.35.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.48 (3H, s), 2.67 (2H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 2.95 (2H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 3.77 (3H, s), 4.31 (2H, s), 4.35 (2H, s), 6.22 (2H, brs), 6.74–6.80 (2H, m), 7.04–7.09 (4H, m), 7.31–7.41 (3H, m), 7.76 (1H, s).

【0284】実施例236 (化合物236の製造)  
N-[ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル]-N-ベンジル-3-(3-メトキシフェニル) プロパンアミド (170mg) をジクロロメタン

元素分析値  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$ として

Calcd. C, 70.19; H, 6.43; N, 14.88.  
Found C, 70.08; H, 6.68; N, 14.92.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.29 (3H, s), 2.56–2.64 (2H, m), 2.70–7.77 (2H, m), 4.30 (2H, s), 4.52 (2H, s), 6.54–6.65 (3H, m), 6.89 (2H, brs), 6.96–7.04 (1H, m), 7.09–7.13 (2H, m), 7.26–7.36 (3H, m), 7.80 (1H, s), 9.22 (1H, s).

【0285】実施例237 (化合物237の製造)  
水酸化ナトリウム (油性、60%、25mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2ml) にけん濁させ、N-[ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル]-N-ベンジル-3-(3-ヒドロキシフェニル) プロパンアミド (188mg) を加えて室温で40分攪拌した。ベンジルクロリド (0.06ml) を加え、室温で12時間攪拌した。水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。濃縮し、析出した結晶をジエチルエーテルから再結晶してN-[ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル]-N-ベンジル-3-(3-ヒドロキシフェニル) プロパンアミド (化合物237) (100mg) を無色結晶として得た。

元素分析値  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$ として

Calcd. C, 74.65; H, 6.48; N, 12.01.  
Found C, 74.49; H, 6.42; N, 11.90.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.47 (3H, s), 2.70 (2H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2.98 (2H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 4.34 (2H, s), 4.35 (2H, s), 5.01 (2H, s), 6.14 (2H, brs), 6.77–6.83 (3H, m), 7.06 (2H, dd,  $J=2.6, 7.8\text{ Hz}$ ), 7.16 (1H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.30–7.42 (8H, m), 7.77 (1H, s).

【0286】実施例238 (化合物238の製造)  
N-[ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル]-N-ベンジリアミン (367mg) のピリジ

元素分析値  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BrN}_4\text{O}$ として

Calcd. C, 55.25; H, 5.92; N, 14.32.  
Found C, 55.50; H, 6.00; N, 14.56.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.84–1.88

(2ml) に溶解し、0°Cで臭化ホウ素 (ジクロロメタン溶液、1M、4.4ml) を加えた。0°Cで30分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水とジクロロメタンを加えて分液し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮して析出した結晶を酢酸エチルから再結晶してN-[ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル]-N-ベンジル-3-(3-ヒドロキシフェニル) プロパンアミド (化合物236) (112mg) を無色結晶として得た。

mp. 180–181°C

【0287】実施例239 (化合物239の製造)  
N-[ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル]-N-ベンジル-3-(3-ヒドロキシフェニル) プロパンアミド (188mg) を加えて室温で40分攪拌した。ベンジルクロリド (0.06ml) を加え、室温で12時間攪拌した。水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。濃縮し、析出した結晶をジエチルエーテルから再結晶してN-[ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル]-N-ベンジル-3-(3-ヒドロキシフェニル) プロパンアミド (化合物237) (100mg) を無色結晶として得た。

mp. 113–114°C

【0288】実施例240 (化合物240の製造)  
N-[ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル]-N-ベンジリアミン (367mg) のピリジン (10ml) 溶液に、4-ジメチルアミノピリジン (221mg) を加えた。0°Cに冷却し、6-ブロモペンタノイルクロリド (0.22ml) を滴下した。0°Cで90分攪拌し、水を100ml加えて析出した結晶をろ取した。この結晶を水、イソプロピルエーテルで洗い、酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶してN-[ (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル]-N-ベンジル-6-ブロモペンタニアミド (化合物238) (291mg) を無色結晶として得た。

mp. 139–140°C

(4H, m), 2.44 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ )

z), 2.48 (3H, s), 3.89 (2H, t,  $J=6.2$  Hz), 4.39 (2H, s), 4.44 (2H, s), 6.14 (2H, brs), 7.16 (2H, d,  $J=6.6$  Hz), 7.34-7.46 (3H, m), 7.80 (1H, s).

#### 実施例239 (化合物239の製造)

水素化ナトリウム (油性、60%、53mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) にけん濁させ、N-[(4-アミノ-2-メチルピリミジン-5-イル)メチル]-4-[(3, 5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンズアミド (570mg) を加えて室温で30分撹拌した。1-ブロモ-3-フェニ

元素分析値  $C_{38}H_{36}N_6O \cdot 0.2H_2O$  として

Calcd. C, 76.54; H, 6.15; N, 14.09.

Found C, 76.49; H, 5.93; N, 14.14.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.80-1.87 (2H, m), 2.41 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 2.49 (3H, s), 3.06-3.13 (2H, m), 4.53 (2H, s), 5.42 (2H, s), 6.16 (2H, brs), 6.70 (1H, s), 6.96-6.99 (2H, m), 7.07-7.25 (6H, m), 7.30-7.47 (9H, m), 7.80 (1H, s), 7.87-7.91 (2H, m).

#### 【0287】実施例240 (化合物240の製造)

水素化ナトリウム (油性、60%、17mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (3ml) にけん濁させ、3, 5-ジフェニルピラゾール (84mg) を加えて室温で

元素分析値  $C_{33}H_{34}N_6O \cdot 0.2AcOEt$  として

Calcd. C, 74.04; H, 6.54; N, 15.33.

Found C, 73.94; H, 6.60; N, 15.19.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.57-1.91 (4H, m), 2.32 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.47 (3H, s), 4.16 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 4.33 (4H, s), 6.11 (2H, brs), 6.54 (1H, s), 7.07-7.11 (2H, m), 7.30-7.50 (11H, m), 7.78-7.82 (3H, m).

#### 【0288】実施例241 (化合物241の製造)

水素化ナトリウム (油性、60%、32mg) をヘキサンで洗い、N, N-ジメチルホルムアミド (5ml) にけん濁させた。3, 5-ジフェニルピラゾール (0.16g) を加えて室温で15分撹拌した。N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-

元素分析値  $C_{34}H_{36}FN_6O \cdot 0.3H_2O$  として

Calcd. C, 71.88; H, 6.32; N, 14.79.

Found C, 71.91; H, 6.35; N, 14.70.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.17-1.32

ルプロパン (0.2ml) を加え、室温で12時間撹拌した。水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。溶媒を減圧留去し、残さをイソプロピルエーテルから再結晶してN-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-4-[(3, 5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-N-(3-フェニルプロピル)ベンズアミド (化合物239) (91mg) を無色結晶として得た。

mp. 145-146°C

15分撹拌した。N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-6-ブロモペンタンアミド (150mg) とよう化ナトリウム (114mg) を加え、室温で3日間、80°Cで24時間撹拌した。水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。濃縮し、析出した結晶をイソプロピルエーテルから再結晶してN-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジル-6-(3, 5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ペンタンアミド (化合物240) (110mg) を無色結晶として得た。

mp. 125-126°C

(4-フルオロベンジル)-6-ブロモヘキサンアミド (0.3g) とよう化ナトリウム (45mg) を加え、60°Cで12時間撹拌した。濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し (酢酸エチル: エタノール=10:1で溶出)。濃縮してN-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-6-(3, 5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(4-フルオロベンジル)ヘキサンアミド (化合物241) (0.15g) を無色結晶として得た。

mp. 63-65°C

(2H, m), 1.53-1.69 (2H, m), 1.



7.6-1.91 (2H, m), 2.32 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.47 (3H, s), 4.15 (2H, t, J=7.0 Hz), 4.32 (4H, s), 6.07 (2H, brs), 6.56 (1H, s), 6.98-7.18 (4H, m), 7.28-7.52 (8H, m), 7.75 (1H, s), 7.78-7.84 (2H, m).

【0289】実施例242 (化合物242の製造)  
4-[[[(4-アミノ-2-メチルピリミジン-5-イル)メチル](4-フルオロベンジル)アミノ]カルボニル]安息香酸メチル(1.20g)をテトラヒドロフラン(12ml)に溶かし、水酸化ナトリウム水溶液(2N, 1.6ml)を加えて室温で12時間撹拌した。塩酸(1N, 3.2ml)を加え、酢酸エチルを加えて分液した。有機層を水で3回抽出し、水層を集め、濃縮して4-[[[(4-アミノ-2-メチルピリミジン-5-イル)メチル](4-フルオロベンジル)アミ

元素分析値  $C_{31}H_{30}N_5O_2F$ として

Calcd. C, 71.11; H, 5.78; N, 13.38.

Found C, 70.92; H, 5.70; N, 13.29.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.80-2.20 (4H, m), 2.49 (3H, s), 2.81 (2H, brs), 4.34 (2H, s), 4.52 (2H, s), 5.36 (1H, brs), 6.16 (2H, brs), 6.35 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.04-7.31 (8H, m), 7.48 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.73 (1H, s), 7.80 (2H, d, J=8.0 Hz).

【0290】実施例243 (化合物243の製造)  
5-[[[(4-フルオロベンジル)アミノ]メチル]-2-メチルピリミジン-4-アミン(1.2g)のピリジン(20ml)溶液に、4-ジメチルアミノピリジン

元素分析値  $C_{22}H_{21}N_4O_3F$ として

Calcd. C, 64.70; H, 5.18; N, 13.72.

Found C, 64.64; H, 5.26; N, 13.68.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.50 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.34 (2H, s), 4.54 (2H, s), 6.14 (2H, brs), 7.05-7.19 (4H, m), 7.47-7.51 (2H, m), 7.75 (1H, s), 8.04-8.09 (2H, m).

【0291】実施例244 (化合物244の製造)  
5-[[[(4-フルオロベンジル)アミノ]メチル]-2-メチルピリミジン-4-アミン(0.5g)のピリジン(10ml)溶液に、4-ジメチルアミノピリジン

元素分析値  $C_{19}H_{24}BrN_4OF$ として

Calcd. C, 53.91; H, 5.71; N, 13.24.

Found C, 53.93; H, 5.73; N, 13.05.

ノ]カルボニル]安息香酸の粗生成物得た(1.04g)。このうち0.50gをN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶かし、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(0.23g)、1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチルアミン(0.22ml)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.29g)を順次加え、室温で12時間撹拌した。水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。濃縮し、析出した結晶をイソプロピルエーテルから再結晶してN-[[[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-(4-フルオロベンジル)-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)テレフタルアミド(化合物242)(0.33g)を無色結晶として得た。

mp. 230-231°C

(0.66g)を加えた。0°Cに冷却し、テレフタル酸モノメチルエステルクロリド(0.97g)を加えた。0°Cで7時間30分撹拌した。濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。水層を酢酸エチルで2回抽出し、有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、4-[[[(4-アミノ-2-メチルピリミジン-5-イル)メチル](4-フルオロベンジル)アミノ]カルボニル]安息香酸メチル(化合物243)(1.43g)を無色結晶として得た。

mp. 189-190°C

(0.27g)を加えた。0°Cに冷却し、6-ブロモヘキサノイルクロリド(0.30ml)を滴下した。0°Cで150分撹拌した。水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮して析出した結晶をイソプロピルエーテルで洗ってN-[[[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-(4-フルオロベンジル)-6-ブロモヘキサノアミド(化合物244)

(0.67g)を無色結晶として得た。

mp. 100-102°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41–1.53 (2H, m), 1.63–1.78 (2H, m), 1.79–1.93 (2H, m), 2.41 (2H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 2.47 (3H, s), 3.40 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 4.37 (2H, s), 4.41 (2H, s), 6.15 (2H, br s), 7.04–7.18 (4H, m), 7.78 (1H, s).

【0292】実施例245 (化合物245の製造)

N-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-N-ベンジルアミン (197mg) のピリジン (5ml) 溶液に、4-ジメチルアミノピリジン (115mg) を加えた。0°Cに冷却し、クロログリオキシル酸エチル (0.1ml) を滴下した。0°Cで3時間攪拌し、水と酢酸エチルを加えて分液した。有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、濃縮してエチル [[ (4-アミノ-2-メチルピリミジン-5-イル) メチル] (ベンジル) アミノ] (オキシ) アセテート (化合物245) (138mg) をアモルファスとして得た。

元素分析値  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$  として

Calcd.: C, 70.57; H, 5.92; N, 18.29.

Found: C, 70.37; H, 6.01; N, 18.39.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.52 (3H, s), 3.58 (1H, br), 4.15 (2H, s), 5.55 (2H, br), 6.4–7.34 (9H, m), 8.10 (1H, s).

【0294】実施例247 (化合物247の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩 (1.0g)、N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]ベンズアミド (1.4g)、アセトン (20ml) の混合物を9時間加熱還流し、エタノール (10ml) を加えさらに13時間加熱還流した。減圧下濃縮し、残渣に炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで洗った。水槽を濃縮し、残さにエタノールを加えて不溶物をろ去した。減圧下濃縮し残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[[ (4-アミノ-2-メチルピリミジン-5-イル) メチル] アミノ]-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]ベンズアミド (化合物247) (0.98g) を無色結晶として得た。  
mp 211–214°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.09 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 2.53 (3H, s), 2.5–2.76 (2H, m), 2.64 (4H, q,  $J=7.$

元素分析値  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$  として

Calcd.: C, 70.57; H, 5.92; N, 18.29.

Found: C, 70.38; H, 5.85; N, 18.47.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.49 (3H,

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 2.49 (3H, s), 4.30 (2H, s), 4.34 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.36 (2H, s), 5.96 (2H, br s), 7.30–7.47 (5H, m), 7.81 (1H, s).

【0293】実施例246 (化合物246の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩 (1.0g)、4-フェノキシアニリン (0.98g)、アセトン (20ml) の混合物を9時間加熱還流した。減圧下濃縮し、残渣に炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた結晶を酢酸エチルヘキサンから再結晶して、2-メチル-5-[[ (4-フェノキシフェニル) アミノ] メチル]ピリミジン-4-アミン (化合物246) (0.46g) を無色結晶として得た。

mp 174–175°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.52 (3H, s), 3.58 (1H, br), 4.15 (2H, s), 5.55 (2H, br), 6.4–7.34 (9H, m), 8.10 (1H, s).

【0295】実施例248 (化合物248の製造)

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩 (1.0g)、2-フェノキシアニリン (0.98g)、アセトン (20ml) の混合物を10時間加熱還流した。減圧下濃縮し、残渣に炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた結晶を酢酸エチルヘキサンから再結晶して、2-メチル-5-[[ (2-フェノキシフェニル) アミノ] メチル]ピリミジン-4-アミン (化合物248) (0.43g) を無色結晶として得た。

mp 125–126°C.

s), 4.1 (1H, br), 4.18 (2H, s),

5. 23 (2H, br), 6. 7-6. 98 (5H, m), 7. 02-7. 13 (2H, m), 7. 23-7. 37 (2H, m), 8. 09 (1H, s).

【0296】実施例249 (化合物249の製造)  
4-[[[(4-アミノ-2-メチルピリミジン-5-イル)メチル]アミノ]カルボニル]安息香酸(1.0g)、ベンズヒドリルアミン(0.85g)、ジメチルホルムアミド(30ml)の溶液にHOBt(0.71

元素分析値 $C_{26}H_{25}N_5O \cdot 0.5H_2O$ として

Calcd.: C, 72.20; H, 6.06; N, 16.19.

Found: C, 71.99; H, 5.99; N, 16.09.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.28 (3H, s), 4.08 (2H, d, J=5.4Hz), 6.38 (1H, d, J=8.8Hz), 6.5-6.7 (1H, m), 6.57 (2H, d, J=8.8Hz), 6.69 (2H, br), 7.17-7.4 (10H, m), 7.73 (2H, d, J=8.8Hz), 7.94 (1H, s), 8.79 (1H, d, J=8.8Hz).

【0297】実施例250 (化合物250の製造)  
4-[[[(4-アミノ-2-メチルピリミジン-5-イル)メチル]アミノ]カルボニル]安息香酸(1.0g)、3,3-ジフェニルプロピルアミン(0.98g)、ジメチルホルムアミド(30ml)の溶液にHOBt(0.71g)、WSC(0.89g)を加え室温で23時間かき混ぜた。減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルと水を加え、析出した結晶を酢酸エチルで洗い、4-[[[(4-アミノ-2-メチルピリミジン-5-イル)メチル]アミノ]-N-(3,3-ジフェニルプロピル)ベンズアミド(化合物250)(0.96g)を無色結晶として得た。

mp 189-190°C.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.17-2.32

元素分析値 $C_{27}H_{25}N_5O_2 \cdot 0.2H_2O$ として

Calcd.: C, 71.25; H, 5.63; N, 15.39.

Found: C, 71.21; H, 5.59; N, 15.39.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.43 (3H, s), 4.82 (2H, s), 5.85 (2H, br), 6.43 (1H, d, J=7.5Hz), 6.63 (1H, d, J=7.5Hz), 7.17 (1H, d, J=8.4Hz), 7.23-7.42 (10H, m), 7.69 (1H, s), 7.85 (1H, d, J=8.4Hz), 8.37 (1H, s).

【0299】実施例252 (化合物252の製造)  
無水酢酸(0.54ml)にギ酸(0.27ml)を室温で滴下し、60°Cで2時間攪拌した。テトラヒドロフラン(5ml)を加え、ついで4-[[[(4-アミノ-

元素分析値 $C_{29}H_{29}N_5O_2 \cdot 0.2H_2O$ として

Calcd.: C, 72.09; H, 6.13; N, 14.49.

Found: C, 72.06; H, 6.08; N, 14.38.

g), WSC(0.89g)を加え室温で24時間かき混ぜた。減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルと水を加え、析出した結晶を酢酸エチルで洗い、4-[[[(4-アミノ-2-メチルピリミジン-5-イル)メチル]アミノ]-N-ベンズヒドリルアミド(化合物249)

(1.0g)を無色結晶として得た。

mp 251-281°C.

(2H, m), 2.28 (3H, s), 3.04-3.27 (2H, m), 4.0-4.12 (3H, m), 6.44-6.60 (3H, m), 6.70 (2H, br), 7.11-6.37 (10H, m), 7.59 (2H, d, J=8.6Hz), 7.94 (1H, s), 8.05 (1H, t, J=4.4Hz).

【0298】実施例251 (化合物251の製造)

無水酢酸(0.58ml)にギ酸(0.29ml)を室温で滴下し、60°Cで2時間攪拌した。テトラヒドロフラン(2ml)を加え、ついで4-[[[(4-アミノ-2-メチルピリミジン-5-イル)メチル]アミノ]-N-ベンズヒドリルアミド(0.5g)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液を0°Cで滴下した。混合物を室温で14時間攪拌し減圧下、濃縮した。残渣にトルエンを加え濃縮する操作を2回繰り返し、得られた結晶をエタノール-酢酸エチルから再結晶して、4-[[[(4-アミノ-2-メチルピリミジン-5-イル)メチル]アミノ]-N-ベンズヒドリルベンズアミド(化合物251)(0.38g)を無色結晶として得た。

mp 213-214°C.

2-メチルピリミジン-5-イル)メチル]アミノ]-N-(3,3-ジフェニルプロピル)ベンズアミド(0.5g)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液を0°Cで滴下した。混合物を室温で14時間攪拌し、減圧下、濃縮した。残渣にトルエンを加え濃縮する操作を2回繰り返し、得られた結晶をエタノール-酢酸エチルから再結晶して、4-[[[(4-アミノ-2-メチルピリミジン-5-イル)メチル]アミノ]-N-(3,3-ジフェニルプロピル)ベンズアミド(化合物252)(0.42g)を無色結晶として得た。

mp 156-158°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.35–2.49 (2H, m), 2.44 (3H, s), 3.49 (2H, q,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 4.02 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 4.81 (2H, s), 5.88 (3H, br), 6.43 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 6.63 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.06–7.63 (14H, m), 7.68 (1H, s), 8.36 (1H, s).

【0300】実施例253 (化合物253の製造)  
5-アミノメチル-4-ジメチルアミノ-2-メチルピリミジン (0.93 g)、4-ジメチルアミノピリジン (0.75 g) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、 $0^\circ\text{C}$  で塩化4-クロロメチルベンゾイル (1.2 g) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を加え、同条件下0.5時間攪拌した。水 (40 ml) を加え更に飽和炭酸水素ナトリウム水 (10 ml) を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去して、N-[(4-ジメチルアミノ-2-メチルピリミジン-5-イル)メチル]-4-(クロロメチル)ベンズアミド (1.6 g) を得た。水素化ナトリウム (油性、60%、0.1 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) にけん濁させ、2, 4-ジフェニルピラゾール (0.48 g) を加えて室温で1時間攪拌した。ついで、N-[(4-ジメチルアミノ-2-メチルピリミジン-5-イル)メチル]-4-(クロロメチル)ベ

元素分析値  $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$  として

Calcd.: C, 76.77; H, 6.14; N, 14.14.

Found: C, 76.63; H, 6.32; N, 14.19.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.53 (3H, s), 2.97 (6H, s), 4.2–4.8 (4H, m), 5.41 (2H, s), 6.67 (1H, s), 6.93–7.5 (17H, m), 7.78–8.2 (3H, m).

【0301】実施例254 (化合物254の製造)  
アリルアルコール (15 ml) に60%油性水素化ナトリウム (0.53 g) を加えて、室温で攪拌しながらヨウ化カリウム (200 mg)、次いで4-アミノ-5-(4-クロロメチルベンゾイルアミノメチル)-2-メチルピリミジン (1.1 g) を加えた。反応液を $60^\circ\text{C}$  で3時間攪拌し、減圧下濃縮した。残さに水を加えて析出した結晶をろ取り水洗、乾燥して4-アミノ-5-N-(4-アリルオキシメチルベンゾイル)アミノメチル-2-メチルピリミジン (1.0 g) を無色結晶として得た。4-アミノ-5-(4-アリルオキシメチルベンゾイ

元素分析値  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_2 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$  として

Calcd.: C, 64.87; H, 6.26; N, 12.61.

Found: C, 64.83; H, 6.12; N, 12.68.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.51 (3H, s), 4.00 (2H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 4.5

ンズアミド (0.7 mg) を加え、室温で6時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残さに水と酢酸エチルを加えて、有機層を、水、酢酸エチルで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去して、得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、N-[(4-ジメチルアミノ-2-メチルピリミジン-5-イル)メチル]-4-[(3, 5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンズアミド (0.76 g) を得た。水素化ナトリウム (油性、60%、39 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) にけん濁させ、N-[(4-ジメチルアミノ-2-メチルピリミジン-5-イル)メチル]-4-[(3, 5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンズアミド (0.45 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液を加え、室温で25分攪拌し、塩化ベンジル (0.11 ml) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液を滴下した。室温で80分間、 $40^\circ\text{C}$  で20時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して、残さを酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、N-ベンジル-N-[[4-(ジメチルアミノ)-2-メチルピリミジン-5-イル]メチル]-4-(3, 5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンズアミド (化合物253) (300 mg) を得た。

mp 153–155 $^\circ\text{C}$ .

ル)アミノメチル-2-メチルピリミジン (0.35 g) をテトラヒドロフラン (12 ml)、N, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) の混合溶媒に溶解し、60%油性水素化ナトリウム (48 mg) を加えて、室温下に攪拌しながらヨウ化カリウム (200 mg) 次いで塩化ベンジル (0.15 g) を加え室温下15時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さを酢酸エチルと水とで分配し、有機層を濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。得られた結晶をエタノール (10 ml) に溶解し、2N塩酸 (0.1 ml) を加えて減圧下に濃縮し、残さ(結晶)をアセトンで洗浄し乾燥して4-アミノ-5-(N-4-アリルオキシメチルベンゾイル-N-ベンジル)アミノメチル-2-メチルピリミジン塩酸塩 (化合物254) を無色結晶 (40 mg) として得た。

mp 208–210 $^\circ\text{C}$

0 (4H, s), 4.62 (2H, br), 5.14–5.35 (2H, m), 5.83–6.03 (1H,

m), 7.11-7.55 (9H, m), 8.05 (1H, br), 9.12 (1H, br).

【0302】参考例1

2-ニトロフェノール (5.03 g) 及びトリフェニルホスフィン (9.48 g) をテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解し、3-エトキシ-1-プロパノール

(3.77 g) を室温で加え、アゾジカルボン酸ジエチルのトルエン溶液 (40%, 15.7 g) を0℃で加えた。混合物を室温で13.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、1N水酸化ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1-(3-エトキシプロポキシ)-2-ニトロベンゼン

(7.62 g) を油状物として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.19 (3H, t, J=6.9 Hz), 2.09 (2H, quint, J=6.1 Hz), 3.50 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.63 (2H, t, J=6.1 Hz), 4.22 (2H, t, J=6.1 Hz), 7.01 (1H, td, J=7.6, 0.8 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.52 (1H, td, J=7.9, 1.7 Hz), 7.83 (1H, dd, J=8.1, 1.5 Hz).

IR (KBr) 1609, 1526, 1489, 1354, 1281, 1258, 1117, 745 cm<sup>-1</sup>.

【0303】参考例2

1-(3-エトキシプロポキシ)-2-ニトロベンゼン (3.30 g) をメタノール (50 ml) に溶解し、10%パラジウム-炭素 (300 mg) を加えた。混合物を水素雰囲気下、室温で13時間激しく攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を濃縮し、2-(3-エトキシプロポキシ)アニリン (2.89 g) を赤茶色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.21 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.08 (2H, quint, J=6.3 Hz), 3.36 (2H, br), 3.50 (2H, q, J=6.9 Hz), 3.61 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.10 (2H, t, J=6.2 Hz), 6.66-6.82 (4H, m). IR (KBr) 2870, 1615, 1507, 1277, 1221, 1115, 741 cm<sup>-1</sup>.

【0304】参考例3

水素化ナトリウム (60%: 0.88 g) をヘキサンで洗浄し、テトラヒドロフラン (15 ml) に懸濁させた。ついで、1-プロパンチオール (1.81 ml) を加えた。生成した1-プロパンチオールナトリウム塩のテトラヒドロフラン懸濁液をブロモクロロメタン (12.9 g) へ0℃で5分間かけて滴下した。混合物を0℃で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、エーテルで

洗浄し、濾液を濃縮してクロロメチルプロピルスルフィド (1.81 g) を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.03 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.70 (2H, sextet, J=7.3 Hz), 2.74 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.75 (2H, s).

【0305】参考例4

水素化ナトリウム (60%: 0.80 g) をヘキサンで洗浄し、テトラヒドロフラン (15 ml) に懸濁させた。ついで、ベンジルチオール (2.48 g) を室温で加えた。そのまま室温で1時間攪拌し、生成したベンジルチオールナトリウム塩のテトラヒドロフラン懸濁液をブロモクロロメタン (12.9 g) へ0℃で15分間かけて滴下した。混合物を0℃で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、エーテルで洗浄し、濾液を濃縮してベンジクロロメチルスルフィド (3.88 g、テトラヒドロフランを含む) を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.92 (2H, s), 4.55 (2H, s), 7.29-7.36 (5H, m).

【0306】参考例5

2-ニトロベンジルブロミド (10.77 g) をシクロヘキサン (400 ml) に溶解させ、テトラヒドロフルリルアルコール (50.9 g) 及び酸化銀 (I) をそれぞれ加えた。混合物を90℃で38時間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過した。濾液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-ニトロベンジルテトラヒドロ-2-フラニルメチルエーテル (5.20 g) を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.59-1.75 (1H, m), 1.82-2.09 (3H, m), 3.59 (1H, d, J=1.4 Hz), 3.62 (1H, s), 3.75-3.97 (2H, m), 4.10-4.22 (1H, m), 4.95 (2H, s), 7.39-7.47 (1H, m), 7.65 (1H, td, J=7.7, 1.2 Hz), 7.82 (1H, dd, J=7.8, 0.8 Hz), 8.06 (1H, dd, J=8.2, 1.2 Hz).

【0307】参考例6

2-ニトロベンジルテトラヒドロ-2-フラニルメチルエーテル (2.45 g) をメタノール (50 ml) に溶解させ、10%パラジウム-炭素 (250 mg) 及びギ酸アンモニウム (4.89 g) をそれぞれ加えた。混合物を室温で23時間攪拌した。反応混合物をエーテルに注ぎ、暫く攪拌した後、セライトで濾過した。濾液を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-[(テトラヒドロ-2-フラニルメトキシ)メチル]アニリン (2.06 g) を淡黄色油状

物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.52–1.64 (1H, m), 1.78–2.02 (3H, m), 3.40 (1H, dd,  $J=10.0, 6.4\text{ Hz}$ ), 3.48 (1H, dd,  $J=10.6, 4.4\text{ Hz}$ ), 3.71–3.93 (2H, m), 4.01–4.08 (1H, m), 4.25 (2H, brs), 4.55 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 4.61 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 6.67 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 6.69 (1H, td,  $J=7.5, 1.0\text{ Hz}$ ), 7.03–7.08 (1H, m), 7.12 (1H, td,  $J=7.8, 1.5\text{ Hz}$ ).

【0308】参考例7

2-ニトロベンジルブロミド (5.38 g) をジメチルホルムアミド (100 ml) に溶解させ、ベンジルチオール (2.9 ml) 及び炭酸カリウム (5.2 g) をそれぞれ加えた。混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物をエーテルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、ベンジル2-ニトロベンジルスルフィド (6.24 g) を茶色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.65 (2H, s), 3.95 (2H, s), 7.23–7.56 (8H, m), 7.96 (1H, dd,  $J=7.9, 1.3\text{ Hz}$ ).

【0309】参考例8

ベンジル2-ニトロベンジルスルフィド (5.80 g) 及び炭酸カリウム (18.5 g) を水：テトラヒドロフラン：メタノール (3:1:1, 250 ml) に混合させ、ハイドロサルファイトナトリウム (80%: 19.5 g) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-[(ベンジルスルファニル)メチル]アニリン (2.05 g) を茶色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.0–3.9 (2H, br), 3.618 (2H, s), 3.623 (2H, s), 6.69 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 6.71 (1H, td,  $J=7.8, 1.2\text{ Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, td,  $J=7.7, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.22–7.37 (5H, m).

【0310】参考例9

水素化ナトリウム (60%: 0.88 g) をジメチルホルムアミド (30 ml) に懸濁させ、4-ブロモチオフェノール (3.78 g) のジメチルホルムアミド溶液 (20 ml) を0℃で滴下した。混合物を0℃で15分間攪拌した後、1-フルオロ-2-ニトロベンゼン

(2.82 g) を0℃で滴下した。混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、析出した結晶を酢酸エチルで洗浄し、4-ブロモフェニル-2'-ニトロフェニルスルフィド (6.32 g) を黄色針状結晶として得た。

mp 110–113℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.87 (1H, d,  $J=8.0, 1.4\text{ Hz}$ ), 7.24 (1H, dd,  $J=8.3, 7.1, 1.4\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, ddd,  $J=8.2, 7.0, 1.7\text{ Hz}$ ), 7.42–7.47 (2H, m), 7.58–7.65 (2H, m), 8.24 (1H, dd,  $J=8.0, 1.4\text{ Hz}$ ).

【0311】参考例10

4-ブロモフェニル-2'-ニトロフェニルスルフィド (5.28 g) をテトラヒドロフラン：メタノール (1:1, 70 ml) に溶解させ、水 (100 ml) を加えた。ついで、炭酸カリウム (14.1 g) 及びハイドロサルファイトナトリウム (80%: 14.8 g) を室温で加えた。混合物を室温で3時間攪拌した。酢酸エチルを加え、有機層を分離し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、析出した結晶を酢酸エチルで洗浄し、2-アミノフェニル-4'-ブロモフェニルスルフィド (3.77 g) を黄色針状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.28 (2H, br), 6.76 (1H, td,  $J=7.4, 1.2\text{ Hz}$ ), 6.80 (1H, dd,  $J=8.3, 0.9\text{ Hz}$ ), 6.90–6.97 (2H, m), 7.21–7.36 (3H, m), 7.44 (1H, dd,  $J=7.4, 1.4\text{ Hz}$ ).

【0312】参考例11

水素化ナトリウム (60%: 3.24 g) をジメチルホルムアミド (100 ml) に懸濁させ、2-メトキシチオフェノール (10.3 g) のジメチルホルムアミド溶液 (50 ml) を0℃で40分間かけて滴下した。1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (10.4 g) を0℃で滴下した。混合物を室温で40分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、2-メトキシフェニル-2'-ニトロフェニルスルフィド (含ジメチルホルムアミド, 20.7 g) を黄色結晶として得た。

mp 119–122℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.79 (3H, s), 6.81 (1H, dd,  $J=8.3, 1.3\text{ Hz}$ ), 7.01–7.10 (2H, m), 7.19 (1H, td,  $J=7.7, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.32 (1

H, d d d, J=8.0, 7.4, 1.4 Hz), 7.51 (1H, d d d, J=7.9, 7.5, 1.4 Hz), 7.60 (1H, d d, J=7.5, 1.7 Hz), 8.25 (1H, d d, J=8.1, 1.5 Hz).

#### 【0313】参考例12

2-メトキシフェニル-2'-ニトロフェニルスルフィド(5.37g)をテトラヒドロフラン:メタノール(1:1、100ml)に溶解させ、水(100ml)を加えた。ついで、炭酸カリウム(17.0g)及びハイドロサルファイトナトリウム(80%:17.9g)を室温で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。酢酸エチルを加え、混合物を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-アミノフェニル-2'-メトキシフェニルスルフィド(3.07g)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.94 (3H, s), 4.31 (2H, br s), 6.64 (1H, d, J=7.6, 1.8 Hz), 6.72-6.88 (4H, m), 7.11 (1H, d d d, J=8.1, 7.3, 1.8 Hz), 7.25 (1H, d d d, J=8.0, 7.4, 1.4 Hz), 7.46 (1H, d, J=7.8, 1.4 Hz).

#### 【0314】参考例13

水素化ナトリウム(60%:2.39g)をジメチルホルムアミド(70ml)に懸濁させ、4-メトキシフェノール(6.74g)のジメチルホルムアミド溶液(35ml)を0°Cで滴下した。混合物を0°Cで15分間攪拌した後、1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(7.66g)を0°Cで滴下した。混合物を0°Cで1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をジイソプロピルエーテル-ヘキサンで再結晶を行い、4-メトキシフェニル-2'-ニトロフェニルエーテル(12.5g)を淡茶色結晶として得た。

mp 76-77°C

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.82 (3H, s), 6.89-6.95 (3H, m), 6.99-7.05 (2H, m), 7.12 (1H, t d, J=8.1, 1.6 Hz), 7.45 (1H, t d, J=8.0, 1.9 Hz), 7.92 (1H, d d, J=8.3, 1.7 Hz).

#### 【0315】参考例14

4-メトキシフェニル-2'-ニトロフェニルエーテル(9.01g)をテトラヒドロフラン:メタノール(1:1、80ml)に溶解させ、水(80ml)を加えた。ついで、炭酸カリウム(30.5g)及びハイド

ロサルファイトナトリウム(80%:32.0g)を室温で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、その混合物を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-アミノフェニル-4'-メトキシフェニルエーテル(4.82g)を茶色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.79 (3H, s), 3.83 (2H, br), 6.63-6.97 (8H, m).

#### 【0316】参考例15

水素化ナトリウム(60%:1.27g)をジメチルホルムアミド(15ml)に懸濁させ、4-メトキシチオフェノール(4.05g)のジメチルホルムアミド溶液(30ml)を0°Cで滴下した。混合物を0°Cで20分間攪拌した後、1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(4.08g)を0°Cで滴下した。さらにジメチルホルムアミド(10ml)を加えた。混合物を0°Cで1.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンで再結晶を行い、4-メトキシフェニル-2'-ニトロフェニルスルフィド(6.03g)を黄色結晶として得た。

mp 99-101°C

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.88 (3H, s), 6.83 (1H, d d, J=8.0, 1.4 Hz), 6.97-7.05 (2H, m), 7.19 (1H, d d d, J=8.2, 7.0, 1.3 Hz), 7.34 (1H, d d d, J=8.0, 7.4, 1.5 Hz), 7.47-7.55 (2H, m), 8.24 (1H, d d, J=8.0, 1.4 Hz).

#### 【0317】参考例16

4-メトキシフェニル-2'-ニトロフェニルスルフィド(4.68g)をテトラヒドロフラン:メタノール(1:1、60ml)に溶解させ、水(40ml)を加えた。ついで、炭酸カリウム(14.9g)及びハイドロサルファイトナトリウム(80%:15.6g)を室温で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、その混合物を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、2-アミノフェニル-4'-メトキシフェニルスルフィド(2.17g)をオレンジ色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.76 (3H, s), 4.26 (2H, br), 6.68-6.84 (4H, m), 7.09-7.22 (3H, m), 7.40 (1H, d d, J=7.5, 1.7 Hz).

#### 【0318】参考例17

2-アミノチオフェノール (3.76 g) 及び10%水酸化ナトリウム水溶液 (50 ml) の混合物にテトラブチルアンモニウムブロミド (0.48 g) を加え、室温で5分間攪拌した。1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (4.23 g) のトルエン溶液 (50 ml) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、その混合物を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、2-アミノフェニル-2'-ニトロフェニルスルフィド (7.53 g) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.29 (2H, br s), 6.78-6.88 (3H, m), 7.19-7.47 (4H, m), 8.27 (1H, dd,  $J=8.3, 1.7\text{ Hz}$ ).

【0319】参考例18

元素分析値  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  として

Calcd.: C, 56.51; H, 4.38; N, 10.14.

Found: C, 56.76; H, 4.44; N, 9.94.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.81 (3H, s), 4.28 (2H, br s), 6.75 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 6.81 (1H, t,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 6.83 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 6.99 (1H, dd,  $J=9.0, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.32 (1H, td,  $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, dd,  $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

IR (KBr) 1613, 1520, 1480, 1337, 1304  $\text{cm}^{-1}$ .

【0320】参考例19

2-アミノフェニル-2'-ニトロフェニルスルフィド (3.65 g) をテトラヒドロフラン (150 ml) に

元素分析値  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  として

Calcd.: C, 58.32; H, 4.20; N, 9.72.

Found: C, 58.30; H, 4.15; N, 9.69.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.06 (3H, s), 6.71 (1H, dd,  $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.21 (1H, td,  $J=7.5, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.29 (1H, td,  $J=7.7, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.39 (1H, td,  $J=7.6, 1.6\text{ Hz}$ ), 7.52-7.62 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.29 (1H, dd,  $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$ ), 8.53 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ).

IR (KBr) 1696, 1591, 1578, 1514, 1435, 1337, 1296  $\text{cm}^{-1}$ .

【0321】参考例20

N-[2-[(2-ニトロフェニル)スルファニル]フェニル]アセトアミド (5.97 g) をテトラヒドロフラン:メタノール (1:1, 80 ml) に溶解させ、水 (80 ml) を加えた。ついで、炭酸カリウム (17.

2-アミノチオフェノール (4.26 g) 及び10%水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) の混合物にテトラブチルアンモニウムブロミド (0.55 g) を加え、室温で5分間攪拌した。4-クロロ-3-ニトロアニソール (6.37 g) のトルエン溶液 (30 ml) を加え、室温で19時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、その混合物を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-アミノフェニル-4'-メトキシ-2'-ニトロフェニルスルフィド (7.38 g) を茶色油状物として得た。一部の化合物を採取し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶を行い、2-アミノフェニル-4'-メトキシ-2'-ニトロフェニルスルフィドを暗黄色結晶として得た。

mp 117-119°C.

溶解させ、アセチルクロリド (1.16 ml) を0°Cで加えた。混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した。その混合物を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、析出した結晶を酢酸エチルで洗浄し、N-[2-[(2-ニトロフェニル)スルファニル]フェニル]アセトアミド (3.25 g) を黄色結晶として得た。さらに母液を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、先述と同様の処理をし、同化合物 (0.76 g) を黄色結晶として得た。合計収量: 4.01 g.

mp 137-138°C.

2 g) 及びハイドロサルファイトナトリウム (80%: 18.0 g) を室温で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、その混合物を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[2-[(2-アミノフェニル)スルファニル]フェニル]アセトアミド (1.87 g) をオレンジ色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.16 (3H, s), 4.26 (2H, br), 6.68-6.78 (2H, m), 7.00-7.34 (5H, m), 7.90 (1H, br), 8.17 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ).

【0322】参考例21



2-アミノフェニル-2'-ニトロフェニルスルフィド (7.14 g) をテトラヒドロフラン (200 ml) に溶解させ、メタンスルホンクロリド (4.94 ml) 及びトリエチルアミン (8.90 ml) を加えた。混合物を室温で17時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、その混合物を水、1N塩酸、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウム

元素分析値  $C_{14}H_{14}N_2O_6S_3$  として

Calcd.: C, 41.78; H, 3.51; N, 6.96.

Found: C, 41.98; H, 3.49; N, 6.94.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3.45 (6H, s), 7.03 (1H, dd,  $J=8.0, 1.6$  Hz), 7.28 (1H, td,  $J=7.7, 1.5$  Hz), 7.41 (1H, td,  $J=7.6, 1.5$  Hz), 7.47-7.66 (4H, m), 8.21 (1H, dd,  $J=8.0, 1.8$  Hz). IR (KBr) 1520, 1370, 1354, 1339, 1161, 909, 760, 735  $cm^{-1}$ .

【0323】参考例22

N-(メタンスルホンル)-N-[2-[(2-ニトロフェニル)スルファニル]フェニル]メタンスルホンア

元素分析値  $C_{14}H_{16}N_2O_4S_3$  として

Calcd.: C, 45.14; H, 4.33; N, 7.52.

Found: C, 44.83; H, 4.05; N, 7.36.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3.60 (6H, s), 4.36 (2H, s), 6.67-6.87 (3H, m), 7.15-7.33 (4H, m), 7.46 (1H, dd,  $J=7.8, 1.6$  Hz). IR (KBr) 1368, 1352, 1161, 899, 7585  $cm^{-1}$ .

【0324】参考例23

1-ブロモ-2-ニトロベンゼン (24.4 g) 及びトリフェニルホスフィン (50.1 g) をジメチルホルムアミド:メタノール (1:1, 200 ml) に懸濁させ、4-ヒドロキシチオフェノール (16.1 g) 及び3N水酸化ナトリウム水溶液 (45 ml) を続けて加え

元素分析値  $C_{12}H_9NO_3S$  として

Calcd.: C, 58.29; H, 3.67; N, 5.66.

Found: C, 58.15; H, 3.42; N, 5.56.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 5.12 (1H, s), 6.84 (1H, dd,  $J=8.1, 1.5$  Hz), 6.92-6.99 (2H, m), 7.16-7.24 (1H, m), 7.30-7.39 (1H, m), 7.43-7.51 (2H, m), 8.24 (1H, dd,  $J=8.0, 1.4$  Hz). IR (KBr) 1591, 1510, 1495, 1339, 1304  $cm^{-1}$ .

【0325】参考例24

4-[(2-ニトロフェニル)スルファニル]フェノール (3.67 g) をジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解させ、炭酸カリウム (2.26 g) 及び $\beta$ -プロ

モフェネートール (3.13 g) をそれぞれ加えた。混合物を室温で14.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、その混合物を水、1N水酸化ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、析出した結晶を酢酸エチルで洗浄し、N-(メチルスルホンル)-N-[2-[(2-ニトロフェニル)スルファニル]フェニル]メタンスルホンアミド (9.91 g) を暗黄色結晶として得た。

mp 195-197°C.

ミド (8.93 g) 及び塩化錫 (II) 2水和物 (20.0 g) を酢酸エチル (500 ml) に混合させ、85°C で1.5時間攪拌した。反応混合物を1N水酸化ナトリウム水溶液で中和した。有機層を分け、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[2-[(2-アミノフェニル)スルファニル]フェニル]-N-(メチルスルホンル)メタンスルホンアミド (4.26 g) を白色結晶として得た。mp 187-188°C.

た。混合物を室温で13時間攪拌した。反応混合物を減圧下、若干濃縮し、残渣に1N塩酸及び酢酸エチルを加えた。その混合物を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い、4-[(2-ニトロフェニル)スルファニル]フェノール (23.4 g) を黄色結晶として得た。2番晶 (5.66 g) を黄色結晶として得た。合計収量: 29.1 g.

mp 133-134°C.

に溶解させ、炭酸カリウム (2.26 g) 及び $\beta$ -プロモフェネートール (3.13 g) をそれぞれ加えた。混合物を室温で14.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、その混合物を水、1N水酸化ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、析出した結晶を酢酸エチルで洗浄し、1-ニトロ-2-[[4-(2-フェノキシエトキシ)フェニル]スルファニル]ベンゼン (4.38 g) を黄色結晶として得た。母液を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、先述と同様の処理を行

い、同化合物を(0.49g)を黄色結晶として得た。

mp 137-138°C.

合計収量: 4.87g.

元素分析値  $C_{20}H_{17}NO_4S$  として

Calcd.: C, 65.38; H, 4.66; N, 3.81.

Found: C, 65.14; H, 4.42; N, 3.79.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.39 (4H, s), 6.83 (1H, dd, J=8.1, 1.5 Hz), 6.95-7.10 (5H, m), 7.15-7.38 (4H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 8.24 (1H, dd, J=8.2, 1.6 Hz).

IR (KBr) 1593, 1514, 1493, 1339, 1304, 1242 cm<sup>-1</sup>.

【0326】参考例25

1-ニトロ-2-[[4-(2-フェノキシエトキシ)フェニル]スルファニル]ベンゼン(3.98g)、塩化カルシウム(0.60g)及び還元鉄(5.44g)

元素分析値  $C_{20}H_{19}NO_2S$  として

Calcd.: C, 71.19; H, 5.68; N, 4.15.

Found: C, 70.98; H, 5.90; N, 4.01.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.28 (6H, s), 6.69-7.00 (7H, m), 7.10-7.42 (6H, m).

IR (KBr) 1601, 1493, 1480, 1240 cm<sup>-1</sup>.

【0327】参考例26

ベンズアミジン塩酸塩(9.23g)をエタノール(25ml)に溶解させ、ナトリウムメトキシド(3.18g)を加えた。混合物を室温で5分間攪拌した。反応混合物を濾過し、析出した塩化ナトリウムを除去した。 $\alpha$ -メトキシメチレン- $\beta$ -ホルミルアミノプロピオニト

元素分析値  $C_{12}H_{12}N_4O$  として

Calcd.: C, 63.14; H, 5.30; N, 24.55.

Found: C, 63.03; H, 5.44; N, 24.42.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.17 (2H, d, J=6.2 Hz), 6.89 (2H, brs), 7.42-7.48 (3H, m), 8.13-8.15 (2H, m), 8.24-8.33 (2H, m), 8.49 (1H, t-like).

IR (KBr) 1659, 1537, 1406, 1246 cm<sup>-1</sup>.

【0328】参考例27

(4-アミノ-2-フェニル-5-ピリミジニル)メチルホルムアミド(9.51g)をメタノール-テトラヒドロフラン(1:1, 160ml)に懸濁させ、水酸化

元素分析値  $C_{11}H_{12}N_4$  として

Calcd.: C, 65.98; H, 6.04; N, 27.98.

Found: C, 65.91; H, 5.88; N, 28.00.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.91 (2H, s), 6.09 (2H, brs), 7.41-7.47

を85%エタノール(200ml)に混合させ、95°Cで3時間攪拌した。空冷後、濾過し、濾液を減圧下、濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、析出した結晶を酢酸エチル-ヘキサンで洗浄し、2-[[4-(2-フェノキシエトキシ)フェニル]スルファニル]アニリン

(3.09g)をオフホワイト結晶として得た。2番晶(0.33g)を無色結晶として得た。合計収量: 3.42g.

mp 101-102°C.

リル(4.13g)をエタノール(30ml)に溶解させ、先述の濾液を加えた。混合物を室温で19.5時間、60°Cで2時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチルで希釈した。その混合物を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、析出した結晶をエタノールで洗浄し、(4-アミノ-2-フェニル-5-ピリミジニル)メチルホルムアミド(2.57g)を白色結晶として得た。

mp 216-217°C.

ナトリウム(16.7g)及び水(80ml)を加えた。混合物を室温で13時間攪拌した。反応混合物を減圧下、半分に濃縮し、エーテルで5回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、エタノール-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶を行い、5-(アミノメチル)-2-フェニル-4-ピリミジンアミン(4.91g)を白色結晶として得た。濾液から同様の処理を行い、2番晶(2.78g)を得た。合計収量: 7.69g.

mp 94-95°C.

(3H, m), 8.13 (1H, s), 8.30-8.35 (2H, m), 2Hは同定していない。IR (KBr

r) 1593, 1582, 1557, 1442, 1410  $\text{cm}^{-1}$ .

【0329】参考例28

5-(アミノメチル)-2-フェニル-4-ピリミジンアミン(6.36g)を水(50ml)に溶解させ、濃塩酸(9.3ml)を加えた。亜硝酸ナトリウム(2.41g)水溶液(10ml)を60℃で加えた。混合物を60℃で1.5時間攪拌した。水酸化ナトリウム

元素分析値  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$  として

Calcd.: C, 65.66; H, 5.51; N, 20.88.

Found: C, 65.59; H, 5.59; N, 20.77.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.61 (2H, s), 5.51 (2H, brs), 7.44-7.48 (3H, m), 8.09 (1H, s), 8.28-8.33 (2H, m), 1Hは同定していない。IR (KBr) 1622, 1595, 1557, 1445, 1410  $\text{cm}^{-1}$ .

【0330】参考例29

(4-アミノ-2-フェニル-5-ピリミジニル)メタノール(4.42g)を酢酸(45ml)に懸濁させ、25% HBr-酢酸(30ml)を加えた。混合物を110℃で3時間攪拌した。反応混合物を空冷し、エーテルを徐々に加えた。析出した結晶を濾取し、メタノールで洗浄し、4-アミノ-5-ブロモメチル-2-フェニルピリミジン臭化水素酸塩(3.95g)を白色結晶として得た。母液を静置した後、先述と同様の処理を行い、同化合物(2.19g)を白色結晶として得た。合計収量: 6.14g.

mp 197-200℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : around 4 (2H, br), 4.77 (2H, s), 7.61-7.72 (3H, m), 8.14-8.19 (2H, m), 8.59 (1H, s).

【0331】参考例30

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-フェニルピリミジン臭化水素酸塩(3.93g)をアセトン:トルエン(4:1, 30ml)に懸濁させ、ベンゾチアゾール(3.87g)を加えた。混合物を80℃で22時間煮沸した。空冷後、エーテルを徐々に加え、反応混合物を濾過した。固体物を水で再結晶を行い、N-(4-アミノ-2-フェニル-5-ピリミジニル)メチルベンゾチアゾリウムブロミド臭化水素酸塩(3.15g)を淡赤茶色結晶として得た。

mp 263-267℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 5.96 (2H, s), 7.61-7.72 (4H, m), 7.89-8.07 (3H, m), 8.25-8.62 (5H, m), 10.52 (1H, s).

【0332】参考例31

5-(アミノメチル)-2-メチル-4-ピリミジンア

(5.1g)を0℃で加え、反応混合物を塩基性とした。この混合物をエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、エーテルから再結晶を行い、(4-アミノ-2-フェニル-5-ピリミジニル)メタノール(5.25g)を淡黄色結晶として得た。

mp 134℃.

ミン炭酸塩(10.0g)を6N塩酸(20ml)に溶解させた。亜硝酸ナトリウム(3.80g)水溶液(15ml)を0℃で加え、混合物を室温で3.5時間、60℃で0.5時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、反応混合物を塩基性とした。この混合物を減圧下、濃縮した。残渣にエタノールを加え、加熱した後、濾過を行い、生成した塩を除いた。濾液を減圧下、濃縮し、(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メタノール(6.18g)を淡黄色結晶として得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2.50 (3H, s), 4.36 (2H, s), 8.07 (1H, s),  $\text{NH}_2$  及び OH は同定していない。

【0333】参考例32

(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メタノール(35.7g)を10%臭化水素-酢酸(750ml)に懸濁させた。混合物を110℃で3.5時間攪拌した。反応混合物を空冷し、エーテルを徐々に加えた。析出した結晶を濾取し、メタノール-エーテルで洗浄し、4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩(61.4g)を白色結晶として得た。

mp 201-204℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2.50 (3H, s), 4.66 (2H, s), 8.51 (1H, s), 8.66 (1H, s), 9.36 (1H, s).

【0334】参考例33

4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩(14.8g)をアセトン:トルエン(1:1, 50ml)に懸濁させ、ベンゾチアゾール(21.4g)を加えた。混合物を75℃で22時間煮沸した。空冷後、反応混合物を濾過した。固体物を水-エタノールで溶解させ、活性炭を用い、脱色した。さらに水-エタノールで再結晶を行い、N-(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチルベンゾチアゾリウムブロミド臭化水素酸塩(16.5g)を淡赤茶色結晶として得た。

mp 287-290℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2.57 (3H, s), 5.91 (2H, s), 7.88-8.04 (2

H, m), 8.41-8.62 (3H, m), 8.98 (1H, brs), 9.38 (1H, brs), 10.59 (1H, s).

【0335】参考例34

無水トリメリット酸塩化物(1.1g)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に、0℃でベンズヒドリルアミン(0.88ml)のテトラヒドロフラン(3ml)溶液を1時間で滴下した。続いてトリエチルアミン(0.7ml)を加え、同条件下で2時間攪拌した。さらに室温で一晩(15時間)攪拌した後に水と酢酸エチルを加えて分液した。有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さを酢酸エチルで洗ってN-ベンゾヒドリル-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-カルボキシアミド(1.6g)を得た。

mp 220-222℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.44 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.95 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.2-7.4 (10H, m), 8.08 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.36 (1H, s), 8.38 (1H, d, J=8.4 Hz).

【0336】参考例35

4-アミノ-5-(ベンゾイルアミノメチル)-2-メチルピリミジン(25.0g)の無水テトラヒドロフラン(500ml)溶液に、0℃で水素化リチウムアルミニウム(19.6g)を少量ずつ加え、18時間加熱還流した。冷却後、少量ずつ水を加え、減圧下、テトラヒドロフランを留去した。水酸化ナトリウム水を加え、不溶物をろ去し有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し(酢酸エチル:エタノール:トリエチルアミン/50:10:1)に付し、4-アミノ-5-(ベンジルアミノメチル)-2-メチルピリミジン(11.5g)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.49 (3H, s), 3.74 (4H, s), 6.14 (2H, br), 7.2-7.42 (5H, m), 7.93 (1H, s).

【0337】参考例36

1,3-ジ(2-ピリジル)-1,3-プロパンジオン(2.0g)のエタノール(20ml)溶液に、塩酸ヒドラジン(0.67g)と酢酸ナトリウム(0.80g)を加えた。2時間加熱還流した後、水と酢酸エチルを加えて分液した。水層を酢酸エチルで2回抽出し、有機層を集めて硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをメタノールで洗浄して2-[5-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-3-イル]ピリジン(1.4g)を得た。

mp 190-191℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.26 (1H,

s), 7.23-7.42 (2H, m), 7.74-7.82 (2H, m), 7.92 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.67 (2H, dd, J=0.8 & 4.6 Hz).

【0338】参考例37

2-クロロエタノール(24.2g)をトルエン(25ml)に溶解させ、濃硫酸(3.5ml)を室温に加えた後、ベンズヒドロール(36.8g)のトルエン溶液(50ml)を30分間かけて滴下した。混合物をさらに100℃で1.5時間攪拌した。空冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、ベンズヒドリル2-クロロエチルエーテル(56.40g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.66-3.76 (4H, m), 5.43 (1H, s), 6.98-7.39 (10H, m).

【0339】参考例38

ブロモジフェニルメタン(3.89g)及びチオウレア(1.32g)をエタノール(50ml)に混合させ、90℃で6.5時間攪拌した。ついで、12規定水酸化ナトリウム水溶液(12ml)を加え、90℃で17.5時間攪拌した。空冷後、濃塩酸を加え、反応液を酸性とした後、水で希釈した。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ベンズヒドリルチオール(2.93g)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.28 (1H, d, J=5.0 Hz), 5.45 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.19-7.44 (10H, m).

【0340】参考例39

水素化ナトリウム(60%:0.63g)をテトラヒドロフラン(5.0ml)に懸濁させ、ベンズヒドリルチオール(2.63g)のテトラヒドロフラン溶液(15ml)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。生成したナトリウム塩のテトラヒドロフラン懸濁液をブロモクロロメタン(8.49g)へ0℃に加えた。混合物を0℃で1時間攪拌した。生成した塩を濾過で除き、濾液を濃縮し、ベンズヒドリルクロロメチルスルフィド(3.45g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.49 (2H, s), 5.50 (1H, s), 7.29-7.47 (10H, m).

【0341】参考例40

2-ニトロフェノール(4.00g)、1-ヨードブタン(5.82g)及び炭酸カリウム(4.77g)をN,N-ジメチルホルムアミドに混合させ、室温で18.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し

た。その混合物を水、1規定水酸化ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ブチル2-ニトロフェニルエーテル (5.50 g) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.43-1.61 (2H, m), 1.75-1.89 (2H, m), 4.11 (2H, t,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 6.96-7.09 (2H, m), 7.51 (1H, ddd,  $J=8.7, 7.3, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, dd,  $J=8.0, 1.4\text{ Hz}$ ).

#### 【0342】参考例41

ブチル2-ニトロフェニルエーテル (5.22 g) を水:エタノール (1:2, 180 ml) に溶解させ、ハイドロサルファイトナトリウム (80%:23.3 g) を加えた。混合物を室温で45分間攪拌した。反応混合物を減圧下、若干濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-ブトキシアニリン (1.37 g) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 1.51 (2H, sextet,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 1.81 (2H, quint,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.79 (2H, brs), 4.00 (2H, t,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 6.66-6.83 (4H, m).

#### 【0343】参考例42

2-ニトロフェノール (4.24 g)、メタンスルホン酸2-テトラヒドロ-2-フラニルエチル (7.11 g) 及び炭酸カリウム (5.06 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (60 ml) に混合させ、65°Cで5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した。その混合物を水、1規定水酸化ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-[2-(2-ニトロフェノキシ)エチル]テトラヒドロフラン (6.30 g) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48-1.65 (1H, m), 1.82-2.18 (5H, m), 3.68-3.93 (2H, m), 4.01-4.17 (1H, m), 4.24 (2H, dd,  $J=7.2, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.00 (1H, td,  $J=7.7, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, dd,  $J=8.4, 1.0\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, ddd,  $J=8.6, 7.4, 1.4\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, dd,  $J=8.0, 1.8\text{ Hz}$ ).

IR (KBr) 1609, 1526, 1489, 1354, 1281, 1256, 1088, 747  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 【0344】参考例43

2-[2-(2-ニトロフェノキシ)エチル]テトラヒドロフラン (3.20 g) をメタノール (50 ml) に溶解させ、10%パラジウム-炭素 (320 mg) を加えた。反応系を水素置換し、室温で13時間激しく攪拌した。反応混合物をセライトにより濾過し、濾液を減圧下、濃縮し、2-(2-テトラヒドロ-2-フラニルエトキシ)アニリン (2.62 g) を赤色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47-1.64 (1H, m), 1.81-2.15 (5H, m), 3.69-4.15 (7H, m), 6.65-6.83 (4H, m).

#### 【0345】参考例44

2-ニトロフェノール (4.00 g)、3-フェニルプロピルブロミド (5.72 g) 及び炭酸カリウム (4.37 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (50 ml) に混合させ、室温で20.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した。その混合物を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-ニトロフェニル3-フェニルプロピルエーテル (7.13 g) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.16 (2H, dq,  $J=8.0, 6.4\text{ Hz}$ ), 2.86 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.08 (2H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 6.97-7.04 (2H, m), 7.15-7.33 (5H, m), 7.44-7.52 (1H, m), 7.84 (1H, dd,  $J=8.4, 2.0\text{ Hz}$ ).

#### 【0346】参考例45

2-ニトロフェニル3-フェニルプロピルエーテル (3.54 g) をメタノール (50 ml) に溶解させ、10%パラジウム-炭素 (350 mg) を加えた。反応系を水素置換し、室温で15時間激しく攪拌した。反応混合物をセライトにより濾過し、濾液を減圧下、濃縮し、2-(3-フェニルプロポキシ)アニリン (2.68 g) を茶色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.15 (2H, dq,  $J=8.6, 6.5\text{ Hz}$ ), 2.83 (2H, t,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 3.40 (2H, br), 4.01 (2H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 6.65-6.83 (4H, m), 7.16-7.33 (5H, m).

#### 【0347】参考例46

2-ニトロフェノール (5.03 g) 及びトリフェニルホスフィン (9.48 g) をテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解させ、3-エトキシプロパノール (3.77 g) を室温に加え、続いてアゾジカルボン酸ジエチル

(40% : 15.7 g) のトルエン溶液を0°Cで加えた。混合物を室温で13.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、その混合物を水、1規定水酸化ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1-(3-エトキシプロポキシ)-2-ニトロベンゼン(7.62 g)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.19 (3H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 2.09 (2H, quint,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 3.50 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.63 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 4.22 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 7.01 (1H, td,  $J=7.6, 0.8\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, td,  $J=7.9, 1.7\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, dd,  $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$ ).

IR (KBr) 1609, 1526, 1489, 1354, 1281, 1258, 1117, 745  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 【0348】参考例47

1-(3-エトキシプロポキシ)-2-ニトロベンゼン(3.30 g)をメタノール(50 ml)に溶解させ、10%パラジウム-炭素(300 mg)を加えた。反応系を水素置換し、室温で13時間激しく攪拌した。反応混合物をセライトにより濾過し、濾液を減圧下、濃縮し、2-(3-エトキシプロポキシ)アニリン(2.89 g)を赤茶色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.21 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.08 (2H, quint,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 3.36 (2H, br), 3.50 (2H, q,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.61 (2H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 4.10 (2H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 6.66-6.82 (4H, m).

IR (KBr) 2870, 1615, 1507, 1277, 1221, 1115, 741  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 【0349】参考例48

3-ヒドロキシメチルアニリン(10.0 g)及びイミダゾール(6.08 g)をN,N-ジメチルホルムアミドに溶解させ、tert-ブチル(ジメチル)シリルクロリド(13.5 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(50 ml)溶液を0°Cで加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-

[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]メチル・アニリン(17.68 g)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.10 (6H, s), 0.94 (9H, s), 3.64 (2H, br

s), 4.66 (2H, s), 6.54-6.59 (1H, m), 6.68-6.72 (2H, m), 7.11 (1H, t,  $J=7.9\text{ Hz}$ ).

IR (KBr) 2955, 2930, 2857, 1620, 1464, 1254, 1096, 1069, 837, 775  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 【0350】参考例49

2-ニトロベンジルブロミド(4.25 g)をジクロロメタン(100 ml)に溶解させ、1-プロパノール(11.8 g)及び酸化銀(I)(4.56 g)を加えた。混合物を室温で69時間攪拌した。反応混合物をセライトにより濾過した。濾液を減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-ニトロベンジルプロピルエーテル(1.61 g)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.69 (2H, sextet,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.54 (2H, t,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 4.88 (2H, s), 7.39-7.46 (1H, m), 7.64 (1H, td,  $J=7.6, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.06 (1H, dd,  $J=8.1, 1.1\text{ Hz}$ ).

#### 【0351】参考例50

2-ニトロベンジルプロピルエーテル(2.02 g)をメタノール(50 ml)に溶解させ、10%パラジウム-炭素(200 mg)及びギ酸アンモニウム(4.89 g)を加えた。混合物を室温で64.5時間攪拌した。反応混合物をエーテルに注ぎ、セライトを用いて濾過した。濾液を減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-(プロポキシメチル)アニリン(1.61 g)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.62 (2H, sextet,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.40 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 4.18 (2H, br), 4.52 (2H, s), 6.68 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 6.70 (1H, td,  $J=7.8, 1.0\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.13 (1H, td,  $J=7.7, 1.6\text{ Hz}$ ).

#### 【0352】参考例51

2-(2-ニトロフェニル)酢酸(2.70 g)、エチルアミン塩酸塩(6.08 g)及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩(3.14 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(30 ml)に混合させ、ジイソプロピルエチルアミン(13.0 ml)を室温で加えた。混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣に酢酸エチルを加えた。その混合物を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し

た。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-エチル-2-(2-ニトロフェニル)アセトアミド(1.11g)を無色結晶

元素分析値  $C_{10}H_{12}N_2O_3$  として

Calcd.: C, 57.68; H, 5.81; N, 13.45.

Found: C, 57.67; H, 5.76; N, 13.40.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.13 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.29 (2H, qd, J=7.2, 5.6 Hz), 3.82 (2H, s), 5.81 (1H, br), 7.41-7.65 (3H, m), 8.04 (1H, dd, J=8.3, 1.3 Hz).

#### 【0353】参考例52

N-エチル-2-(2-ニトロフェニル)アセトアミド(1.87g)をメタノール(50ml)に溶解させ、10%パラジウム-炭素(200mg)及びギ酸アンモニウム(4.25g)を加えた。混合物を室温で14時間攪拌した。反応混合物をエーテルに注ぎ、セライトを用いて濾過した。濾液を減圧下、溶媒を留去し、析出した結晶を酢酸エチル-ヘキサンで洗浄し、N-エチル-2-(2-アミノフェニル)アセトアミド(1.52g)を無色結晶として得た。

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.08 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.7-4.1 (2H, br), 3.24 (2H, qd, J=7.3, 5.8 Hz), 3.46 (2H, s), 5.64 (1H, br), 6.72 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.74 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.03 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.11 (1H, td, J=7.6, 1.5 Hz).

#### 【0354】参考例53

2-(2-ニトロフェニル)酢酸(4.92g)及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩(5.73g)をN,N-ジメチルホルムアミド(55ml)に混合させ、ジエチルアミン(5.6ml)を室温に加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣に酢酸エチルを加えた。その混合物を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N,N-ジエチル-2-(2-ニトロフェニル)アセトアミド(2.97g)を黄色油状物として得た。

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.14 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.30 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.40 (2H, q, J=6.9 Hz), 3.44 (2H, q, J=6.9 Hz), 4.05 (2H, s), 7.35 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.43 (1H, td, J=7.8, 1.5 Hz), 7.57 (1H, td, J=7.3, 1.5 Hz), 8.09 (1H, dd, J=8.1, 1.5 Hz).

として得た。

mp 138-139°C.

#### 【0355】参考例54

N,N-ジエチル-2-(2-ニトロフェニル)アセトアミド(2.95g)をメタノール(50ml)に溶解させ、10%パラジウム-炭素(295mg)及びギ酸アンモニウム(5.91g)を加えた。混合物を室温で63.5時間攪拌した。反応混合物をエーテルに注ぎ、セライトを用いて濾過した。濾液を減圧下、溶媒を留去し、析出した結晶を酢酸エチル-ヘキサンで洗浄し、N,N-ジエチル-2-(2-アミノフェニル)アセトアミド(2.52g)を黄色油状物として得た。

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.11 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.16 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.9-4.0 (2H, br), 3.36 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.45 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.63 (2H, s), 6.66-6.72 (2H, m), 6.99-7.10 (2H, m).

#### 【0356】参考例55

2-(2-ニトロフェニル)酢酸(3.90g)及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩(4.95g)をN,N-ジメチルホルムアミド(35ml)に懸濁させ、1-ピペラジンカルボアルデヒド(3.69g)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(10ml)を室温に加えた。混合物を室温で42.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣に水を加えた。その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[2-(2-ニトロフェニル)アセチル]-1-ピペラジンカルボアルデヒド(3.77g)をアモルファスとして得た。

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.42-3.69 (8H, m), 4.10 (2H, s), 7.35 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.48 (1H, td, J=7.8, 1.5 Hz), 7.61 (1H, td, J=7.5, 1.6 Hz), 8.12 (1H, s), 8.14 (1H, dd, J=7.4, 1.4 Hz).

#### 【0357】参考例56

4-[2-(2-ニトロフェニル)アセチル]-1-ピペラジンカルボアルデヒド(3.75g)をメタノール(65ml)に溶解させ、10%パラジウム-炭素(375mg)及びギ酸アンモニウム(4.26g)を加えた。混合物を室温で26時間攪拌した。反応混合物をエーテルに注ぎ、セライトを用いて濾過した。濾液を減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィーで精製し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い、4-[2-(2-アミノフェニル)アセチル]-1-ピペラジンカルボアルデヒド(2.60g)を無色結

元素分析値 $C_{13}H_{17}N_3O_2$ として

Calcd.: C, 63.14; H, 6.93; N, 16.99.

Found: C, 62.98; H, 6.85; N, 16.77.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3.17 (1H, t,  $J=5.1$  Hz), 3.30-3.41 (2H, m), 3.50-3.66 (5H, m), 3.69 (2H, s), 4.37 (2H, brs), 6.70 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 6.72 (1H, t,  $J=7.0$  Hz), 7.01 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.09 (1H, td,  $J=7.7, 1.4$  Hz), 8.05 (1H, s).

【0358】参考例57

2-ニトロフェニル酢酸(4.75g)と1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩(6.03g)をN,N-ジメチルホルムアミド

元素分析値 $C_{12}H_{14}N_2O_4$ として

Calcd.: C, 57.59; H, 5.64; N, 11.19.

Found: C, 57.60; H, 5.77; N, 11.08.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3.59-3.80 (8H, m), 4.06 (2H, s), 7.35 (1H, dd,  $J=7.3, 1.5$  Hz), 7.46 (1H, td,  $J=7.7, 1.5$  Hz), 7.60 (1H, td,  $J=7.4, 1.3$  Hz), 8.12 (1H, dd,  $J=8.0, 1.4$  Hz).

【0359】参考例58

4-[2-(2-ニトロフェニル)アセチル]モルホリン(2.46g)をメタノール(40ml)に溶解させ、10%パラジウム-炭素(250mg)及びギ酸アンモ

元素分析値 $C_{12}H_{16}N_2O_2$ として

Calcd.: C, 65.43; H, 7.32; N, 12.72.

Found: C, 65.42; H, 7.24; N, 12.55.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3.59-3.65 (10H, m), 4.43 (2H, br), 6.67-6.74 (2H, m), 6.90 (1H, dd,  $J=7.0, 0.8$  Hz), 7.07 (1H, t,  $J=7.7$  Hz).

【0360】参考例59

アントラニル酸(3.92g)と1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩(6.58g)をN,N-ジメチルホルムアミド(55ml)に懸濁させ、モルホリン(2.99g)を室温で

元素分析値 $C_{11}H_{14}N_2O_2$ として

Calcd.: C, 64.06; H, 6.84; N, 13.58.

Found: C, 64.02; H, 7.06; N, 13.44.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3.66-3.73 (8H, m), 4.34 (2H, brs), 6.68-6.75 (2H, m), 7.07 (1H, dd,  $J=$

晶として得た。

mp 132-135°C.

(50ml)に懸濁させ、モルホリン(2.74g)を室温で加えた。混合物を室温で64.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出した。これらの有機層を併せ、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチルで再結晶を行い、4-[(2-ニトロフェニル)アセチル]モルホリン(4.61g)を淡黄色結晶として得た。

mp 137°C.

ニウム(3.10g)を室温でそれぞれ加えた。混合物を室温で48時間攪拌した。反応混合物をエーテルに注ぎ、室温で攪拌した。セライトを用いて、濾過し、酢酸エチルで洗浄した。減圧下、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンから再結晶を行い、4-[2-(2-アミノフェニル)アセチル]モルホリン(1.89g)を無色結晶として得た。

mp 102°C.

加えた。混合物を室温で64時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出した。これらの有機層を併せ、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチルで再結晶を行い、4-(2-アミノベンゾイル)モルホリン(4.95g)を無色結晶として得た。

mp 75-76°C.

7.8, 1.6 Hz), 7.18 (1H, td,  $J=7.7, 1.7$  Hz).

【0361】参考例60



アントラニル酸 (4.11 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩 (6.89 g) 及び1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水和物 (5.51 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (60 ml) に溶解させ、ベンズヒドリルアミン (6.59 g) を加えた。混合物を室温で27時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣に酢酸エチルを加えた。その混合物を水、飽和炭酸水素ナトリウ

元素分析値  $C_{20}H_{18}N_2O$  として

Calcd.: C, 79.44; H, 6.00; N, 9.26.

Found: C, 79.13; H, 5.98; N, 9.29.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.56 (2H, br s), 6.37 (1H, d, J=7.2 Hz), 6.56 (1H, d-like), 6.65 (1H, t, J=7.9 Hz), 6.68 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.18-7.42 (12H, m).

IR (KBr) 1634, 1618, 1586, 1516, 750, 700 cm<sup>-1</sup>.

[0362] 参考例61

アントラニル酸 (2.74 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩 (4.60 g) 及び1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリア

元素分析値  $C_{21}H_{20}N_2O$  として

Calcd.: C, 79.72; H, 6.37; N, 8.85.

Found: C, 79.53; H, 6.46; N, 8.79.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.05 (2H, d, J=7.7, 5.9 Hz), 4.30 (1H, t, J=8.1 Hz), 5.40 (2H, br s), 5.97 (1H, br), 6.54 (1H, t, J=7.5 Hz), 6.64 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.15 (1H, t, J=7.6, 1.4 Hz), 7.19-7.37 (10H, m).

IR (KBr) 1634, 1615, 1586, 1526, 1495, 1451, 1262, 752, 700 cm<sup>-1</sup>.

[0363] 参考例62

アントラニル酸 (2.74 g)、1-エチル-3-(3-

元素分析値  $C_{22}H_{22}N_2O$  として

Calcd.: C, 79.97; H, 6.71; N, 8.48.

Found: C, 79.79; H, 6.84; N, 8.44.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.40 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.42 (2H, q, J=6.5 Hz), 4.03 (1H, t, J=8.1 Hz), 5.48 (2H, br), 5.90 (1H, br), 6.58 (1H, t, J=7.8 Hz), 6.65 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.00 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.14-7.38 (11H, m).

IR (KBr) 1636, 1584, 1526, 1493, 748, 702 cm<sup>-1</sup>.

ム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、析出した結晶を酢酸エチル-ヘキサンで洗浄し、さらにエタノール-酢酸エチルで再結晶を行い、2-アミノ-N-ベンズヒドリル安息香酸アミド (5.65 g) を無色結晶として得た。

mp 155-156°C.

アゾール-水和物 (3.67 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (40 ml) に溶解させ、2,2-ジフェニルエチルアミン (4.73 g) を加えた。混合物を室温で22時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、ついで、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い、2-アミノ-N-(2,2-ジフェニルエチル)安息香酸アミド (5.57 g) を無色結晶として得た。

mp 142-143°C.

ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩 (4.60 g) 及び1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水和物 (3.67 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (40 ml) に溶解させ、3,3-ジフェニルプロピルアミン (5.07 g) を加えた。混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、ついで、酢酸エチルで再結晶を行い、2-アミノ-N-(3,3-ジフェニルプロピル)安息香酸アミド (4.65 g) を無色結晶として得た。

mp 118°C.

[0364] 参考例63

水素化ナトリウム (60%: 3.96 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (100 ml) に懸濁させ、フタルイミド (16.2 g) を0°Cで加えた。混合物を0°Cで30分間攪拌した後、シンナミルクロリド (95%: 16.1 g) を0°Cで15分間かけて加えた。N,N-ジメチルホルムアミド (50 ml) を追加した。混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣に酢酸エチルを加えた。その混合物を水及び飽

和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、析出した結晶を酢酸エチルで洗浄し、2-[(E)-3-フェニル-2-プロペニル]-1H-イソインドール-1,3(2

元素分析値  $C_{17}H_{13}NO_2$  として

Calcd.: C, 77.55; H, 4.98; N, 5.32.

Found: C, 77.43; H, 5.15; N, 5.25.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 4.45 (2H, d,  $J=6.2, 1.2$  Hz), 6.26 (1H, d,  $J=15.8, 6.4$  Hz), 6.67 (1H, d,  $J=16.2$  Hz), 7.22-7.39 (5H, m), 7.70-7.77 (2H, m), 7.83-7.89 (2H, m).

IR (KBr) 1771, 1705, 1427, 1392, 1107, 955, 727  $cm^{-1}$ .

【0365】参考例64

2-[(E)-3-フェニル-2-プロペニル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(7.91g)をエタノール(150ml)に懸濁させ、ヒドラジン1水和物(4.51g)を加えた。混合物を90℃で1.5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水を加えた後、エーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、シンナミルアミン(エーテル含有、5.82g)を油状物として得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3.48 (2H, d,  $J=5.7, 1.3$  Hz), 6.32 (1H, d

元素分析値  $C_{16}H_{16}N_2O$  として

Calcd.: C, 76.16; H, 6.39; N, 11.10.

Found: C, 76.15; H, 6.25; N, 11.14.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 4.21 (2H, t,  $J=6.0, 1.2$  Hz), 5.55 (2H, br s), 6.19 (1H, br), 6.29 (1H, d,  $J=15.8, 6.3$  Hz), 6.56-6.71 (3H, m), 7.18-7.41 (7H, m).

IR (KBr) 1634, 1615, 1584, 1520, 1260, 748  $cm^{-1}$ .

【0367】参考例66

アントラニル酸(2.54g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩(5.75g)及び1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水和物(4.59g)をN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)に溶解させ、3-アミノビフェ

元素分析値  $C_{19}H_{16}N_2O$  として

Calcd.: C, 79.14; H, 5.59; N, 9.72.

Found: C, 79.00; H, 5.59; N, 9.53.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 5.52 (2H, br s), 6.70-6.77 (2H, m), 7.23-7.64 (10H, m), 7.82 (1H, br s), 7.82 (1H, br s).

H)-ジオン(20.17g)を無色結晶として得た。2番晶として4.91g得た。合計収量: 25.08g。

mp 154-155°C.

t,  $J=16.0, 5.7$  Hz), 6.51 (1H, d,  $J=16.0$  Hz), 7.18-7.40 (5H, m),  $NH_2$ は同定していない。

【0366】参考例65

アントラニル酸(2.74g)をN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)に溶解させ、シンナミルアミン(前記全量)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(40ml)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩(11.5g)及び1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水和物(3.67g)を加えた。混合物を室温で15.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、ついで、酢酸エチルで再結晶を行い、2-アミノ-N-[(E)-3-フェニル-2-プロペニル]安息香酸アミド(3.72g)を無色結晶として得た。

mp 120-121°C.

ニル(3.45g)を加えた。混合物を室温で61時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、ついで、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い、不要物を除いた。濾液を、減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-アミノ-N-(1,1'-ビフェニル)-3-イル安息香酸アミド(3.81g)を無色結晶として得た。さらに一部を用い、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶を行い、同化合物(1.39g)を無色結晶として得た。

mp 114°C.

IR (KBr) 1651, 1613, 1584, 1537, 1481  $cm^{-1}$ .

【0368】参考例67

水素化ナトリウム(60%: 1.22g)をN,N-ジ

メチルホルムアミド (15 ml) に懸濁させ、3-メトキシチオフェノール (3.90 g) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (30 ml) を0°Cで滴下した。混合物を0°Cで10分間攪拌した後、1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (3.92 g) を0°Cで滴下した。混合物を0°Cで1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希

元素分析値  $C_{13}H_{11}NO_3S$  として

Calcd.: C, 59.76; H, 4.24; N, 5.36.

Found: C, 59.68; H, 4.12; N, 5.45.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.83 (3H, s), 6.92 (1H, dd, J=8.3, 1.3 Hz), 7.03 (1H, ddd, J=8.4, 2.6, 1.1 Hz), 7.11-7.26 (3H, m), 7.31-7.44 (2H, m), 8.23 (1H, dd, J=8.1, 1.5 Hz).

#### 【0369】参考例68

3-メトキシフェニル-2'-ニトロフェニルスルフィド (5.05 g) をテトラヒドロフラン:メタノール (1:1, 60 ml) に溶解させ、水 (50 ml) を加えた。ついで、炭酸カリウム (16.0 g) 及びハイドロサルファイトナトリウム (80%:16.8 g) を室温で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、その混合物を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、2-アミノフェニル-3'-メトキシフェニルスルフィド (2.56 g) をオレンジ色油状物として得た。

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.72 (3H, s), 4.0-4.5 (2H, br), 6.63-6.8

元素分析値  $C_{11}H_8N_2O_2S$  として

Calcd.: C, 56.88; H, 3.47; N, 12.06.

Found: C, 56.74; H, 3.62; N, 11.97.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.23-7.53 (5H, m), 7.71 (1H, td, J=7.7, 1.9 Hz), 8.14 (1H, dd, J=7.6, 1.8 Hz), 8.60 (1H, ddd, J=4.8, 1.9, 0.8 Hz).

#### 【0371】参考例70

2-ニトロフェニル-2-ピリジニルスルフィド (3.72 g) をテトラヒドロフラン:メタノール (1:1, 50 ml) に溶解させ、水 (50 ml) を加えた。ついで、炭酸カリウム (13.3 g) 及びハイドロサルファイトナトリウム (80%:13.9 g) を室温で加えた。混合物を室温で0.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、その混合物を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-アミノフェニル-2-ピリジニルスルフィド (1.26 g) を淡黄色油状物として得た。

釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶を行い、3-メトキシフェニル-2'-ニトロフェニルスルフィド (6.99 g) を黄色結晶として得た。

mp 121-122°C.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.53 (3H, m), 7.13 (1H, td, J=7.6, 1.5 Hz), 7.24 (1H, ddd, J=8.0, 7.4, 1.5 Hz), 7.45 (1H, dd, J=7.6, 1.4 Hz).

#### 【0370】参考例69

水素化ナトリウム (60%:1.21 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) に懸濁させ、2-メルカプトピリジン (3.05 g) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (30 ml) を室温で滴下した。混合物を室温で15分間攪拌した後、1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (3.87 g) を室温で滴下した。混合物を室温で0.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、2-ニトロフェニル-2-ピリジニルスルフィド (5.47 g) を黄色結晶として得た。2番晶として0.43 g得た。合計収量: 5.90 g.

mp 72°C.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.37 (2H, br s), 6.72-6.85 (3H, m), 6.99 (1H, ddd, J=7.4, 4.8, 1.1 Hz), 7.24-7.33 (1H, m), 7.43 (1H, td, J=7.8, 2.0 Hz), 7.50 (1H, dd, J=7.7, 1.5 Hz), 8.42 (1H, ddd, J=4.9, 1.9, 0.9 Hz).

#### 【0372】参考例71

チオフェン-2-チオール (10.47 g) 及び10%水酸化ナトリウム水溶液 (100 ml) の混合物にテトラブチルアンモニウムブロミド (1.45 g) を加え、室温で5分間攪拌した。1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (12.7 g) のトルエン溶液 (100 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、その混合物を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-ニトロフェニル-2-チエニルス

ルフィド (21.15 g) を茶色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.96 (1H, d,  $J=8.3, 1.3\text{ Hz}$ ), 7.20 (1H, d,  $J=5.4, 3.6\text{ Hz}$ ), 7.20-7.31 (1H, m), 7.36-7.47 (2H, m), 7.66 (1H, dd,  $J=5.3, 1.3\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, dd,  $J=8.0, 1.4\text{ Hz}$ ).

【0373】参考例72

2-ニトロフェニル2-チエニルスルフィド (11.0 g) を酢酸 (88 ml) に溶解させ、還元鉄 (33.0 g) を0°Cで加えた。混合物を室温で攪拌したところ、直ちに反応が完結した。反応混合物を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-アミノフェニル2-チエニルスルフィド (8.23 g) を茶色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.33 (2H, br), 6.68 (1H, dd,  $J=7.4, 1.6\text{ Hz}$ ), 6.72 (1H, d,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 6.94 (1H, dd,  $J=5.3, 3.5\text{ Hz}$ ), 7.10-7.18 (2H, m), 7.26-7.29 (1H, m), 7.38-7.42 (1H, m).

【0374】参考例73

4-[(2-ニトロフェニル)スルファニル]フェノール (2.48 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解させ、炭酸カリウム (3.32 g) 及びブromoエチルエチルエーテル (2.86 ml) をそれぞれ加えた。混合物を室温で17時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、その混合物を水、1規定水酸化ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1-ニトロ-2-[[4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]スルファニル]ベンゼン (3.01 g) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.27 (3H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.63 (2H, q,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.84 (2H, t,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 4.18 (2H, t,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 6.81 (1H, d,  $J=8.4, 1.4\text{ Hz}$ ), 7.00-7.07 (2H, m), 7.15 (1H, td,  $J=7.7, 1.4\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, td,  $J=7.7, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.46-7.53 (2H, m), 8.23 (1H, dd,  $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$ ).

IR (KBr) 1593, 1516, 1493, 1339, 1304, 1250  $\text{cm}^{-1}$ .

【0375】参考例74

1-ニトロ-2-[[4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]スルファニル]ベンゼン (2.99 g)、塩化カルシウム (0.52 g) 及び還元鉄 (3.66 g) を85%エタノール (100 ml) に混合させ、95°Cで3時間攪拌した。空冷後、濾過し、濾液を減圧下、濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-[[4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]スルファニル]アニリン (2.25 g) を茶色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.23 (3H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.58 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.76 (2H, t,  $J=4.7\text{ Hz}$ ), 4.07 (2H, t,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 4.26 (2H, br), 6.69-6.86 (4H, m), 7.01-7.22 (3H, m), 7.39 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ).

【0376】参考例75

2-アミノチオフェノール (12.5 g) 及び10%水酸化ナトリウム水溶液 (100 ml) の混合物にテトラブチルアンモニウムブロミド (1.61 g) を加え、2-ブromoエチルエチルエーテル (16.1 g) のトルエン溶液 (100 ml) を滴下した。混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を1N塩酸で中和し、酢酸エチル (500 ml) を加えた。有機層を分液し、さらに水 (150 ml  $\times$  2) 及び飽和食塩水 (75 ml) で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-[[4-(2-エトキシエチル)スルファニル]アニリン (17.41 g) をオレンジ色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.19 (3H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 2.91 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 3.48 (2H, q,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.53 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 4.41 (2H, br), 6.68 (1H, td,  $J=7.4, 1.3\text{ Hz}$ ), 6.72 (1H, dd,  $J=8.0, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.13 (1H, td,  $J=7.7, 1.4\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, dd,  $J=7.6, 1.4\text{ Hz}$ ).

【0377】参考例76

ベンズアミジン塩酸塩 (9.23 g) をエタノール (25 ml) に溶解させ、ナトリウムメトキシド (3.18 g) を加えた。混合物を室温で5分間攪拌した。反応混合物を濾過し、析出した塩化ナトリウムを除去した。 $\alpha$ -メトキシメチレン- $\beta$ -ホルミルアミノプロピオニトリル (4.13 g) をエタノール (30 ml) に溶解させ、ベンズアミジンの溶液を加えた。混合物を室温で19.5時間、60°Cで2時間攪拌した。反応混合物を減

圧下、濃縮し、酢酸エチルで希釈した。その混合物を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、析出した結晶をエタノールで洗浄して、(4-アミノ-2-フェニル-5-ピリミジニル)メチルギ酸アミド(2.57g)を白色結晶として得た。

mp 216-217°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.17 (2H, d,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 6.89 (2H, brs), 7.42-7.48 (3H, m), 8.13-8.15 (2H, m), 8.24-8.33 (2H, m), 8.49 (1H, t-like).

IR (KBr) 1659, 1537, 1406, 1246  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 【0378】参考例77

(4-アミノ-2-フェニル-5-ピリミジニル)メチルギ酸アミド(9.51g)をメタノール-THF(1:1, 160ml)に懸濁させ、水酸化ナトリウム(16.7g)及び水(80ml)を加えた。混合物を室温で13時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、エーテルで5回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、エタノール-IPe-ヘキサンから再結晶を行い、5-(アミノメチル)-2-フェニル-4-ピリミジンアミン(4.91g)を白色結晶として得た。濾液から同様の処理を行い、2番晶(2.78g)を得た。

mp 94-95°C.

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 3.91 (2H, s), 6.09 (2H, brs), 7.41-7.47 (3H, m), 8.13 (1H, s), 8.30-8.35 (2H, m).

IR (KBr) 1593, 1582, 1557, 1442, 1410  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 【0379】参考例78

5-(アミノメチル)-2-フェニル-4-ピリミジンアミン(6.36g)を水(50ml)に溶解させ、濃塩酸(9.3ml)を加えた。亜硝酸ナトリウム(2.41g)の水溶液(10ml)を60°Cで加えた。混合物を60°Cで1.5時間攪拌した。水酸化ナトリウム(5.1g)を0°Cで加え、反応混合物を塩基性とした。この混合物をエーテルで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、エーテルから再結晶を行い、(4-アミノ-2-フェニル-5-ピリミジニル)メタノール(5.25g)を淡黄色結晶として得た。

mp 134°C.

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 4.61 (2H, s), 5.51 (2H, brs), 7.44-7.48 (3H, m), 8.09 (1H, s), 8.28-8.33 (2H, m).

IR (KBr) 1622, 1595, 1557, 1445, 1410  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 【0380】参考例79

(4-アミノ-2-フェニル-5-ピリミジニル)メタノール(4.42g)を酢酸(45ml)に懸濁させ、25% HBr-酢酸(30ml)を加えた。混合物を110°Cで3時間攪拌した。反応混合物を空冷し、エーテルを徐々に加えた。析出した結晶を濾取し、メタノールで洗浄して、4-アミノ-5-ブロモメチル-2-フェニルピリミジン臭化水素酸塩(3.95g)を白色結晶として得た。母液を静置した後、先述と同様の処理を行い、同化合物(2.19g)を白色結晶として得た。

mp 197-200°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : around 4 (2H, br), 4.77 (2H, s), 7.61-7.72 (3H, m), 8.14-8.19 (2H, m), 8.59 (1H, s).

#### 【0381】参考例80

イソプロピルアミジン塩酸塩(8.75g)をエタノール(20ml)に溶解させ、ナトリウムメトキシド(3.85g)を室温で加え、混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を濾過し、析出した塩化ナトリウムを除去した。 $\alpha$ -メトキシメチレン- $\beta$ -ホルミルアミノプロピオニトリル(5.00g)をエタノール(25ml)に溶解させ、イソプロピルアミジンの溶液を加えた。混合物を60°Cで2時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチルを加え、暫く静置した。析出した結晶をろ取し、(4-アミノ-2-イソプロピル-5-ピリミジニル)メチルギ酸アミド(3.09g)を結晶として得た。

mp 186-187°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.14 (3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2.53 (3H, s), 2.87 (2H, t,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.44 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.50 (2H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 4.19 (2H, d,  $J=5.2\text{ Hz}$ ), 5.25 (1H, t-like), 5.38 (2H, brs), 6.72 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 6.74 (1H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.24 (1H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, dd,  $J=7.9, 1.3\text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, s).

IR (KBr) 1588, 1568, 1499, 1453  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 【0382】参考例81

(4-アミノ-2-イソプロピル-5-ピリミジニル)メチルギ酸アミド(5.13g)をメタノール-THF(1:1, 80ml)に懸濁させ、水酸化ナトリウム(3.17g)の水溶液(40ml)を加えた。混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を減圧下、約半量に濃縮し、エーテル(150ml  $\times$  4)で抽出した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、5-アミノメチル-2-イソプロピル-4-ピリミジンアミン (4.27 g) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.28 (6H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2.88-3.02 (1H, m), 3.83 (2H, s), 5.99 (2H, br), 7.98 (1H, s).

#### 【0383】参考例 82

5-アミノメチル-2-イソプロピル-4-ピリミジンアミン (4.25 g) を水 (30 ml) に懸濁させ、濃塩酸 (4.3 ml) を加えた。亜硝酸ナトリウム (1.94 g) の水溶液 (10 ml) を  $60^\circ\text{C}$  で 15 分間かけて加えた。混合物  $60^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した。水酸化ナトリウム (2.6 g) を加え、反応混合物を塩基性にし、エーテル (150 ml  $\times$  5) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、(4-アミノ-2-イソプロピル-5-ピリミジニル)メタノール (3.98 g) をアモルファスとして得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 2.87-3.01 (1H, m), 4.58 (2H, s), 5.47 (2H, brs), 7.94 (1H, s).

#### 【0384】参考例 83

(4-アミノ-2-イソプロピル-5-ピリミジニル)メタノール (3.96 g) へ 10% HBr-酢酸 (50 ml) を加え、 $110^\circ\text{C}$  で 3 時間攪拌した。反応混合物を空冷し、析出した結晶を濾取し、乾燥し、4-アミノ-5-ブロモメチル-2-イソプロピルピリミジン臭化水素酸塩 (4.99 g) を淡黄色結晶として得た。

mp  $191-193^\circ\text{C}$  (分解).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.26 (6H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 2.97-3.11 (1H, m), 4.68 (2H, s), 8.51 (1H, s), 8.70 (1H, brs), 9.38 (1H, brs).

#### 【0385】参考例 84

4-ブロモフェニル 2-ニトロフェニルスルフィド (4.65 g)、フェニルボロン酸 (2.74 g) 及び炭酸カリウム (4.97 g) をトルエン-水-エタノール (10:1:1, 180 ml) に加え、アルゴン雰囲気下、室温で 30 分間攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.87 g) を加え、混合物をアルゴン雰囲気下、 $95^\circ\text{C}$  で 13.5 時間攪拌した。酢酸エチル (500 ml) を加え、水 (150 ml) 及び飽和食塩水 (75 ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をシリカゲルに通し、溶媒を減圧下、留去し、残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い、[1, 1'-ビフェニル]-4-イル 2-ニトロフェニルスルフィド

(2.96 g) を黄色結晶として得た。母液を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い、同化合物 (0.62 g) を黄色結晶として得た。

mp  $112-113^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.97 (1H, d,  $J=8.1, 1.1\text{ Hz}$ ), 7.19-7.26 (1H, m), 7.33-7.53 (4H, m), 7.62-7.73 (6H, m), 8.25 (1H, dd,  $J=8.4, 1.4\text{ Hz}$ ).

IR (KBr) 1593, 1514, 1478, 1337, 1304, 762, 733  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 【0386】参考例 85

[1, 1'-ビフェニル]-4-イル 2-ニトロフェニルスルフィド (3.48 g)、塩化カルシウム (0.63 g) 及び還元鉄 (4.43 g) を 85% エタノール (100 ml) に混合させ、 $95^\circ\text{C}$  で 3 時間攪拌した。空冷後、セライトを用いて濾過し、析出した結晶を濾取し、2-([1, 1'-ビフェニル]-4-イルスルファニル)アニリン (1.68 g) を淡黄色結晶として得た。母液を減圧下、濃縮し、析出した結晶を水、メタノール及びエーテルで順次洗浄し、同化合物 (1.26 g) を淡黄色結晶として得た。

mp  $97-98^\circ\text{C}$  (分解).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.33 (2H, brs), 6.80-6.84 (2H, m), 7.13-7.52 (11H, m).

IR (KBr) 1609, 1480, 760  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 【0387】参考例 86

4-ブロモフェニル 2-ニトロフェニルスルフィド (5.00 g)、2-メトキシフェニルボロン酸 (2.94 g) 及び炭酸カリウム (5.35 g) をトルエン-水-エタノール (10:1:1, 120 ml) に加え、アルゴン雰囲気下、室温で 20 分間攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.93 g) を加え、混合物をアルゴン雰囲気下、 $95^\circ\text{C}$  で 108 時間攪拌した。酢酸エチル (600 ml) を加え、水 (150 ml  $\times$  2) 及び飽和食塩水 (75 ml  $\times$  2) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2'-メトキシ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル 2-ニトロフェニルスルフィドを得た。得られた 2'-メトキシ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル 2-ニトロフェニルスルフィド (全量)、塩化カルシウム (0.89 g) 及び還元鉄 (6.29 g) を 85% エタノール (150 ml) に混合させ、 $95^\circ\text{C}$  で 3 時間攪拌した。空冷後、セライトを用いて濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル (500 ml) で希釈した。混合物を水 (150 ml  $\times$  2) 及び飽和食塩

水(75ml)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-(2'-メトキシ[1, 1'-ビフェニル]-4-イルスルファニル)アニリン(1.85g)を黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.79 (3H, s), 4.34 (2H, br s), 6.73-6.87 (2H, m), 6.94-7.04 (2H, m), 7.08-7.14 (2H, m), 7.21-7.51 (6H, m).

【0388】参考例87

4-ブロモフェニル2-ニトロフェニルスルフィド(4.95g)、4-エトキシフェニルボロン酸(5.30g)及び炭酸カリウム(5.29g)をトルエン-水-エタノール(10:1:1、180ml)へ加え、アルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.74g)を加え、混合物をアルゴン雰囲気下、95°Cで23.5時間攪拌した。酢酸エチル(500ml)を加え、1規定水酸化ナトリウム水溶液(100ml)、飽和炭酸ナトリウム水溶液(100ml)、水(150ml×2)及び飽和食塩水(75ml)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、析出した結晶を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで洗浄し、4'-メトキシ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル2-ニトロフェニルスルフィド(4.37g)を黄色結晶として得た。

mp 169-170°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.10 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.93-7.04 (3H, m), 7.22 (1H, td,  $J=7.6, 1.2\text{Hz}$ ), 7.36 (1H, td,  $J=7.6, 1.7\text{Hz}$ ), 7.54-7.69 (6H, m), 8.24 (1H, dd,  $J=8.4, 1.4\text{Hz}$ ).

【0389】参考例88

4'-エトキシ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル-2-ニトロフェニルスルフィド(3.45g)、塩化カルシウム(0.54g)及び還元鉄(3.84g)を85%エタノール(150ml)に混合させ、95°Cで19時間攪拌した。セライトを用いて濾過し、濾液を減圧下濃縮した。析出した結晶を濾取し、水で洗浄して、2-(4'-エトキシ[1, 1'-ビフェニル]-4-イルスルファニル)アニリン(1.68g)を無色結晶として得た。

mp 145-147°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.06 (2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.31 (2H, br s), 6.74-6.82

(2H, m), 6.91-6.95 (2H, m), 7.11-7.16 (2H, m), 7.21-7.29 (1H, m), 7.38-7.50 (5H, m). IR (KBr) 3480, 3378, 1605, 1480, 1252, 1049  $\text{cm}^{-1}$ .

【0390】参考例89

2-メチル-5-[[2-[(2-ニトロフェニル)スルファニル]アニリノ]メチル]-4-ピリミジンアミン(1.80g)に濃塩酸(15ml)を加え、105°Cで6時間攪拌した。反応混合物を12規定水酸化ナトリウム水溶液及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、水(150ml)を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い、2-メチル-5-[[2-[(2-ニトロフェニル)スルファニル]アニリノ]メチル]-4-ピリミジノール(284mg)を黄色結晶として得た。

mp 200-206°C (分解).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.42 (3H, s), 4.22 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 5.56 (1H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 6.73-6.82 (3H, m), 7.12-7.19 (1H, m), 7.31-7.48 (3H, m), 7.78 (1H, s), 8.18 (1H, dd,  $J=8.0, 1.4\text{Hz}$ ). IR (KBr) 1661, 1591, 1514, 1337, 1306, 735  $\text{cm}^{-1}$ .

【0391】参考例90

2-メチル-5-[[2-[(2-ニトロフェニル)スルファニル]アニリノ]メチル]-4-ピリミジノール(223mg)をジメチルアニリン(10ml)に懸濁させ、オキシ塩化リン(0.6ml)を加えた。混合物を80°Cで1.5時間攪拌した。反応混合物を氷水(10g)に注いだ後、水(150ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[(4-アミノ-2-クロロ-5-ピリミジニル)メチル]-N-[[2-[(2-ニトロフェニル)スルファニル]フェニル]アミン(61mg)を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.68 (3H, s), 4.43 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 5.44 (1H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 6.56 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.78-6.88 (2H, m), 7.16-7.43 (3H, m), 7.53 (1H, dd,  $J=7.4, 1.2\text{Hz}$ ), 8.28 (1H, s), 8.30 (1H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ).

【0392】参考例91

4-メトキシチオフェノール(5.61g)及び20%

水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) の混合物にテトラブチルアンモニウムブロミド (0.65 g) を加えた。混合物を室温で5分間攪拌した。2,5-ジクロロニトロベンゼン (7.68 g) のトルエン溶液 (30 ml) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。酢酸エチル (400 ml) を加え、水 (150 ml)、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (100 ml)、水 (100 ml) 及び飽和食塩水 (75 ml) で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶し、4-[(4-クロロ-2-ニトロフェニル)スルファニル]フェニルメチルエーテル (10.0 g) をオレンジ色結晶として得た。

mp 96-97°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.88 (3H, s), 6.76 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.01 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.29 (1H, d,  $J=8.8$ , 2.2 Hz), 7.49 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.23 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ).

【0393】参考例92

4-[(4-クロロ-2-ニトロフェニル)スルファニル]フェニルメチルエーテル (4.22 g)、塩化カルシウム (0.77 g) 及び還元鉄 (5.45 g) を85%エタノール (70 ml) に混合させ、95°Cで4時間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過した。濾液を減圧下濃縮し、酢酸エチル (300 ml) を加えた。混合物を水 (100 ml  $\times$  2) 及び飽和食塩水 (75 ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-クロロ-2-[(4-メトキシフェニル)スルファニル]アニリン (3.73 g) を茶色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.77 (3H, s), 4.34 (2H, brs), 6.65-6.83 (4H, m), 7.09-7.14 (2H, m), 7.32 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ).

【0394】参考例93

(4-クロロ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチルカルバメートベンジル (5.00 g) をエタノールに (85 ml) に溶解させ、ピロリジン (4.3 ml) 及びトリエチルアミン (7.2 ml) を加えた。混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、水 (200 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチルで再結晶を行い、[2-メチル-4-(1-ピロリジニル)-5-ピリミジニル]メチルカルバメートベンジル (5.09 g) を無色結晶として得た。

mp 125°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.88-1.95 (4H, m), 2.47 (3H, s), 3.59-3.66 (4H, m), 4.37 (2H, d,  $J=5.0\text{ Hz}$ ), 4.78 (1H, br), 5.13 (2H, s), 7.35 (5H, s), 7.98 (1H, s).  
IR (KBr) 1717, 1588, 1537, 1454, 1441  $\text{cm}^{-1}$ .

【0395】参考例94

[2-メチル-4-(1-ピロリジニル)-5-ピリミジニル]メチルカルバメートベンジル (4.86 g) をメタノール (100 ml) に溶解させ、10%パラジウム-炭素 (0.73 g) を加えた。混合物を水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過した。濾液を減圧下、濃縮し、[2-メチル-4-(1-ピロリジニル)-5-ピリミジニル]メタンアミン (2.81 g) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.93-2.00 (4H, m), 2.48 (3H, s), 3.70-3.77 (4H, m), 3.83 (2H, s), 7.96 (1H, s).

IR (KBr) 1590, 1539, 1445  $\text{cm}^{-1}$ .

【0396】参考例95

[2-メチル-4-(1-ピロリジニル)-5-ピリミジニル]メタンアミン (2.79 g) を濃塩酸 (2.4 ml) 及び水 (25 ml) に溶解させ、亜硝酸ナトリウム (1.10 g) の水溶液 (7.0 ml) を60°Cで5分間で滴下した後、1時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、炭酸カリウムを用いて、その混合物を飽和にした。エーテルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、析出した結晶をエーテルで洗浄し、[2-メチル-4-(1-ピロリジニル)-5-ピリミジニル]メタノール (2.77 g) を無色結晶として得た。  
mp 129-131°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.93-1.99 (4H, m), 2.46 (3H, s), 3.75-3.82 (4H, m), 4.57 (2H, s), 7.81 (1H, s).

IR (KBr) 1590, 1539, 1474, 1437  $\text{cm}^{-1}$ .

【0397】参考例96

[2-メチル-4-(1-ピロリジニル)-5-ピリミジニル]メタノール (2.57 g) を10%臭化水素酸-酢酸 (30 ml) に溶解させ、110°Cで3時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、5-ブロモメチル-2-メチル-4-(1-ピロリジニル)ピリミジン臭化水素酸塩 (4.36 g) を黒色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.98 (4H,



br), 2.51 (3H, s), 3.96 (4H, br), 4.91 (2H, s), 8.50 (1H, s).

【0398】参考例97

5-ブロモメチル-2-メチル-4-(1-ピロリジニル)ピリミジン臭化水素酸塩(2.12g)をTHF(60ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(4.35g)及び2-ヨードアニリン(2.76g)を加えた。混合物を70℃で12時間攪拌した。酢酸エチル(600ml)を加え、水(150ml×2)及び飽和食塩水(100ml)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、2-ヨード-N-[2-メチル-4-(1-ピロリジニル)-5-ピリミジニル]メチル]アニリン(1.67g)を無色結晶として得た。

mp 107℃.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.88-1.95 (4H, m), 2.52 (3H, s), 3.67-3.73 (4H, m), 4.19 (3H, brs), 6.51 (1H, t, J=7.7Hz), 6.61 (1H, d, J=8.2Hz), 7.25 (1H, t, J=7.9Hz), 7.69 (1H, dd, J=7.6, 1.6Hz), 8.05 (1H, s).

IR (KBr) 1586, 1539, 1497, 1449, 1439 cm<sup>-1</sup>.

【0399】参考例98

4-フルオロベンジルアミン(15ml)のテトラヒドロフラン(40ml)溶液を0℃に冷却し、4-アミノ-5-ブロモメチル-2-メチルピリミジン臭化水素酸塩(3.8g)を15分かけて加えた。徐々に室温に昇温し、12時間攪拌した。濃縮し、残さをシリカゲルクロマトグラフィーに付した。イソプロピルエーテルを加えて生成した結晶をろ取して5-[4-フルオロベンジル)アミノ]メチル]-2-メチルピリミジン-4-アミン(2.20g)を無色結晶として得た。

mp. 111-112℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.49 (3H, s), 3.71 (2H, s), 3.72 (2H, s), 6.12 (1H, s, broad), 6.98-7.08 (2H, m), 7.21-7.27 (2H, m), 7.93 (1H, s).

【0400】参考例99

2,6-ジメチル-3,5-ヘプタンジオン(2.1ml)のエタノール(30ml)溶液に、塩酸ヒドラジン(0.91g)と酢酸ナトリウム(1.10g)を加えた。2時間加熱還流した。濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、3,5-ジイソプロピルピラゾール(1.30g)を無色結晶とし

て得た。

mp. 89-90℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.27 (12H, d, J=7.0Hz), 2.91 (1H, q, J=7.0Hz), 2.98 (1H, q, J=7.0Hz), 5.88 (1H, s).

【0401】製剤例1

本発明における式(I)で表される化合物またはその塩を有効成分として含有するGRK阻害剤(例、心不全治療剤など)は、例えば次のような処方によって製造することができる。

1. カプセル剤

(1) 実施例40で得られた化合物	40mg
(2) ラクトース	70mg
(3) 微結晶セルロース	9mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	1mg
1カプセル	120mg

(1)、(2)と(3)および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

2. 錠剤

(1) 実施例40で得られた化合物	40mg
(2) ラクトース	58mg
(3) コーンスターチ	18mg
(3) 微結晶セルロース	3.5mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.5mg
1錠	120mg

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和した後、顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

【0402】製剤例2

日局注射用蒸留水50mlに実施例15で得られた化合物50mgを溶解した後、日局注射用蒸留水を加えて100mlとする。この溶液を滅菌条件下でろ過し、次にこの溶液1mlずつを取り、滅菌条件下、注射用バイアルに充填し、凍結乾燥して密閉する。

【0403】実験例1

化合物のGRK依存性リン酸化阻害作用を評価する目的で、インビトロのリン酸化アッセイを行った。実験方法は、方法はコークら(ジャーナル・オブ・バイオロジカルケミストリー、268巻、8256-8260頁)の方法を一部改変して行った。すなわち、リン酸化基質として、ウシの網膜より調製したROS(桿体視細胞外節)内のロドプシンを用い、ヒトGRK2としては、COS-7細胞にヒトGRK2遺伝子(ベノビックら、FEBSレター、283巻、122-126頁)を導入することにより過剰発現させ、細胞質画分として調製したものを用い、Gタンパク質bgサブユニット(Gbg)としては、ウシ脳より調製したものを用いて、5mM EDTA、5mM MgCl<sub>2</sub>、0.3mM ATP (20 μCi [γ-<sup>32</sup>P]-ATPを含む)、14 μg GRK2、20 μg ROS、200nM Gβγを含む5

0mM トリス-塩酸緩衝液 (30  $\mu$ l) に光を照射し、室温で10分間インキュベーションすることにより GRK2 によるロドプシンのリン酸化反応を惹起させた。化合物はN,N-ジメチルホルムアミド (DMF) に溶解し、最終1% DMF になるように添加した。SDS サンプルバッファー 30  $\mu$ l を添加して反応を停止し、ソニケーターで10分間処理することによりサンプルを可溶化した。10% ポリアクリルアミドゲルを用いて SDS-PAGE を行い、CBB 染色後にゲルを乾燥した。イメージングプレートを用いてゲル中の [ $\gamma$ -<sup>32</sup>P]-ATP を画像化し、リン酸化ロドプシンの定量を行った。化合物の GRK 依存性リン酸化阻害作用は、 $G\beta\gamma$  非存在下での溶媒処置を0、200nM  $G\beta\gamma$  存在下での溶媒処置を100としたときの阻害率で示した。

#### 【0404】実験結果

表1に結果を示す。これより、本発明の化合物は優れた GRK 阻害作用を示すことが明らかである。

#### 【表1】

化合物番号	濃度 ( $\mu$ M)	n	阻害率 (%)
2	30	2	>30
37	30	2	>30
40	30	2	>30
86	30	2	>30
200	30	2	>30
233	30	2	>30
237	30	2	>30
239	30	2	>30
253	30	2	>30
254	30	2	>30

#### 【0405】

【発明の効果】本発明の化合物 (1) またはその塩は、優れた GRK 阻害作用を有し、心不全などの各種疾病の予防・治療に有利に用いられる。

#### フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	7-コード (参考)
A 6 1 P 9/04		A 6 1 P 9/04	
9/10		9/10	
	1 0 1		1 0 1
9/12		9/12	
11/06		11/06	
13/00		13/00	
13/12		13/12	
25/16		25/16	
25/24		25/24	
25/28		25/28	
25/30		25/30	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
C 0 7 D 239/42		C 0 7 D 239/42	Z
403/06		403/06	
403/12		403/12	
405/12		405/12	

F ターム (参考) 4C063 AA01 BB03 BB07 BB09 CC29  
CC73 DD07 DD12 DD29 EE01  
4C086 AA01 AA02 BC42 GA02 GA07  
GA08 MA01 MA04 NA14 NA15  
ZA02 ZA12 ZA15 ZA36 ZA40  
ZA42 ZA45 ZA59 ZA70 ZB11  
ZC20 ZC35 ZC39 ZC41